



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**MECANISMOS NEURONAIS E TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO NA PERTURBAÇÃO DA ANSIEDADE
GENERALIZADA EM ADULTOS**

Trabalho submetido por
Carla Sofia Moreira Soares
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2017



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**MECANISMOS NEURONAIS E TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO NA PERTURBAÇÃO DA ANSIEDADE
GENERALIZADA EM ADULTOS**

Trabalho submetido por
Carla Sofia Moreira Soares
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Véronique Harrington Sena

Novembro de 2017

*À minha **família**, por me mostrarem
que os sonhos são possíveis, pela paciência,
carinho e por acreditarem sempre em mim.*

*“The task is not so much to see what no one yet has seen, but to think what no one yet
has thought about that which everybody sees.”*

Arthur Schopenhauer

Agradecimentos

“São as escolhas que fazemos que definem quem somos verdadeiramente, mais do que as nossas qualidades” (J.K. Rowling) e são as escolhas que fiz durante estes últimos anos que levaram a este momento junto das pessoas que me são mais especiais.

*Quero agradecer à **Prof. Véronique Sena**, por todo o entusiasmo e apoio constante durante a realização deste tema que me é muito especial. Seguidamente queria agradecer à **Prof. Deolinda Austero** por toda a sua amizade, ajuda, apoio, sabedoria e alegria que me guiaram durante este percurso, e se há pessoas que guardamos no nosso coração para o resto da vida, a professora é uma delas.*

*Aos meus amigos da faculdade, **Tiago Nogueira, Daniela Cravidão, Vasco Marinho, Carolina Dias e Isabel Maravilhas**, mas também aos outros amigos do coração, agradeço a todos os momentos que aprendemos e crescemos juntos, obrigada por serem as pessoas maravilhosas, bem-dispostas e divertidas. Obrigada por todos os momentos que partilhámos e pelas memórias que guardo com muito carinho no meu coração, e também pelas novas que iremos criar.*

***Tiago Nogueira**, obrigada por tudo. Obrigada por todo o carinho, o amor, a calma, a paciência que me dás todos os dias. Tu tornas cada dia especial e transformas-me numa pessoa mais forte, amada e feliz. Sou verdadeiramente grata por todos os momentos que constróis comigo e por me mostrares como amor é simples, natural, verdadeiro e belo. Estás e estarás sempre no meu coração.*

*Dou um especial agradecimento ao **Ângelo** por tudo, por me acompanhares ao longo destes anos todos, por acreditares em mim, e por veres o que nem sempre consigo ver. Obrigada por seres como um segundo pai para mim, por todo o carinho, pela paciência, pela amizade, pela força que me dás sempre quando não a tenho. Obrigada*

*Por fim, e mais importante, quero agradecer a toda a minha família, nomeadamente à minha mãe **Júlia**, ao meu pai **António** e à minha irmã **Inês** por serem o meu pilar, por todo o conhecimento que me deram ao longo da vida, por todo o amor e por acreditarem em mim e por todo o apoio. Sou eternamente grata por ter a sorte de vos ter como a minha família.*

***“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”** Antoine de Saint-Exupéry*

Resumo

Diariamente somos envolvidos de estímulos exteriores que geram emoções e que produzem instintivamente e rapidamente uma resposta comportamental. A associação de um estímulo a um comportamento deriva do valor atribuído em cada situação, valor esse que é, posteriormente, associado a uma emoção que traduz uma resposta comportamental igual a uma outra apreendida numa situação idêntica, no passado.

O processamento das emoções ocorre no cérebro e depende de microcircuitos interligados. Quando estas emoções geram respostas exageradas e desproporcionais, nomeadamente a ansiedade, face a um estímulo exterior, durante um longo período de tempo, estamos perante uma perturbação da ansiedade.

Um dos subtipos de perturbações da ansiedade, em particular, a perturbação da ansiedade generalizada resulta de alterações estruturais e/ou de ligações entre os microcircuitos neuronais, especificamente, a amígdala, o hipocampo ventral, o córtex pré-frontal medial e o núcleo do leito da estria terminal, resultando em comportamentos incongruentes.

Os tratamentos farmacológicos actuais utilizados na perturbação da ansiedade generalizada são inespecíficos e têm efeitos secundários que provocam uma má adesão à terapêutica, pelo que uma compreensão do mecanismo neuronal desta patologia, poderia ajudar na elaboração de novos fármacos, com alvos dirigidos mais específicos.

Palavras-chave: ansiedade, mecanismos neuronais da ansiedade, medo, tratamento farmacológico na ansiedade

Abstract

Every day we are surrounded by external stimuli that generate emotions and that instinctively and quickly produce a behavioral response. The association that links a stimulus to a behavior gain from the value given on each situation, which value is subsequently associated with an emotion that translates a behavioral response equal to another perceived in an identical situation in the past.

The processing of emotions occurs in the brain and depends on interconnected microcircuits. When emotions, namely anxiety, generate exaggerated and disproportionate responses to an external stimulus, over a long period of time, we are experiencing an anxiety disorder.

One of the anxiety subtypes, in particular, generalized anxiety disorder results from structural changes and / or connection between neuronal microcircuits, specifically the amygdala, ventral hippocampus, medial prefrontal cortex and bed nucleus of the stria terminalis, resulting in incongruent behaviors.

The current pharmacological treatments used in generalized anxiety disorder are non-specific and have side effects that lead to poor compliance to therapy, so an understanding of the neuronal mechanism of this pathology could help in the development of new drugs with more direct targets.

Key words: anxiety, neural mechanisms of anxiety, fear, pharmacological treatment in anxiety

Índice geral

Lista de Abreviaturas	11
1. Introdução	13
2. Epidemiologia geral.....	15
3. Regiões neuronais.....	17
3.1 Diferença entre medo e ansiedade	17
3.2 Estudos, metodologias e procedimentos	18
3.3 Regiões cerebrais envolvidas no processamento neuronal	19
3.3.1 Regiões de processamento sensorial	22
3.3.2 Região de criação e processamento das emoções	22
3.3.3 Regiões de modulação emocional	23
3.3.4 Ligação entre várias regiões	24
4. Mecanismos neuronais	25
4.1 Interpretação de ameaças.....	25
4.2 Circuito neural da ansiedade.....	26
5. Perturbações da Ansiedade.....	31
6. Perturbação da ansiedade generalizada	33
6.1 Epidemiologia e comorbilidade	33
6.2 Critérios de diagnóstico	34
6.3 Patologia	35
6.4 Manifestações clínicas	36
7. Farmacoterapia	39
7.1 Níveis de evidência	39

7.2 Farmacologia e farmacocinética dos antidepressivos	41
7.2.1 Inibidores da recaptação de serotonina (ISRS)	41
7.2.2 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN)... ..	43
7.2.3. Antidepressivos tricíclicos	43
7. 3. Farmacologia e farmacocinética dos ansiolíticos	44
7.3.1. Benzodiazepinas	44
7.4. Terapêutica de 1ª linha na PAG	46
7.5. Outras linhas terapêuticas	51
8. Tratamento futuro	55
9. Conclusão	59
10. Bibliografia	61

Índice de Figuras

Figura 1 - Espaço de referência neural para uma emoção discreta.	13
Figura 2 - Ativação de estruturas cerebrais através de emoções.	14
Figura 3 - Relação entre utentes com registo de PA entre os utentes inscritos ativos em csp em % por região de saúde (2011-2014)	15
Figura 4 - Correspondência entre emoções e estruturas cerebrais.	18
Figura 5 - Grupos funcionais neuronais	18
Figura 6 - Mecanismo neuronal do medo	21
Figura 7 - Modelo de organização dos circuitos da ansiedade.	27
Figura 8 - Mecanismo neuronal da ansiedade	29
Figura 9 -Taxa de medicamentos para a ansiedade aprovados pela FDA comparativamente a medicamentos cardiovasculares aprovados.....	56

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Relação entre utentes com registo de PA entre os utentes inscritos ativos em csp em % por região de saúde (2011-2014)	16
Tabela 2 - Graus de recomendação e a sua descrição.....	39
Tabela 3 - Níveis de evidência científica e a sua descrição.....	40
Tabela 4 - Dados farmacocinéticos das BZDs.....	45
Tabela 5 - Farmacologia dos antidepressivos ISRS no tratamento da PAG.	46
Tabela 6 - RAMs dos ISRS.	47
Tabela 7 - Antidepressivos ISRSN utilizados no tratamento da PAG.....	48
Tabela 8 - RAMs dos ISRSN utilizados no tratamento da PAG	50
Tabela 9 - Tabela resumo de outros medicamentos utilizados no tratamento da PAG .	51
Tabela 10 - RAMs de outros ADTs utilizados no tratamento da PAG.	53

Lista de Abreviaturas ¹

5-HT – Serotonina

5-HTT - Transportador de serotonina

adBNST - Núcleo do leito anterodorsal da estria termialis

ADT - Antidepressivo tricíclico

aMCC - Córtex cingulado medial anterior

ATL - Lobo temporal anterior

BA – Amígdala basal

Bcl-2 - B-cell lymphoma 2

BDNF - Fator neurotrófico derivado do cérebro

BHE – Barreira hematoencefálica

BLA - Amígdala basolateral

BNST – Núcleo do leito da estria terminal

BZR – Receptor de benzodiazepinas

BZD – Benzodiazepinas

CAA - Córtex anterior cingulado

CeA - Amígdala central

CeL – Amígdala lateral

CeM – Amígdala medial

CID - Classificação internacional de doenças da organização mundial de saúde

CRF - *corticotropin-releasing factor*

CSP - Cuidados de saúde primários

CYP - Citocromo

dACC - Córtex cingulado anterior dorsal

dIPFC- Córtex pré-frontal dorsolateral

DTI - Imagens por tensor de difusão

dmPFC - córtex pré-frontal dorsomedial

DSM-V - Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais

EENSM - Estudo epidemiológico nacional de saúde mental

FDA - Food and drug administration

¹ De modo a facilitar o reconhecimento, nomeadamente, os seus conceitos, foi mantida a nomenclatura anglo-saxónica em algumas abreviaturas dado o seu carácter universal.

fMRI - Ressonância magnética funcional
GABA - Ácido gama-aminobutírico
IH - Insuficiência hepática
IL - Córtex infralímbico
IR - Insuficiência renal
ISRSN - Inibidor selectivo de recaptação de serotonina e norepinefrina
ISRS - Inibidor selectivo da recaptação de serotonina
MAO - Monoamina oxídase
mPFC - Córtex pré-frontal medial
NA – Noradrenalina
Nac – Núcleo accumbens
NET - Transportador de noradrenalina
OFC - Córtex orbitofrontal
PA - Perturbações da ansiedade
PAG - Perturbação da ansiedade generalizada
PET - Tomografia por emissão de positrões
PFC – Córtex pré-frontal
PL - Córtex preliminar
PNSM - Programa Nacional de Saúde Mental
PSPT - Perturbação de stress pós-traumático
rACC - Córtex **cingulado anterior rostral**
RAM - Reação adversa medicamentosa
sAAC - Córtex cingulado anterior subgenua
SNC - Sistema nervoso central
SNP - Sistema nervoso simpático
UGT – Glucoroniltransferase
vHPC – Hipocampo ventral
vlPFC - Córtex pré-frontal ventral

1. Introdução

Nos dias de hoje é cada vez mais importante dar respostas às exigências do mundo que nos rodeia de modo a que consigamos adaptar-nos ao meio em que vivemos. Uma mudança rápida na forma de pensar, aprender e agir, é vital. Tudo o que aprendemos da interação com estímulos do meio ambiente ou de comportamentos de outros indivíduos são posteriormente convertidos em memórias e em comportamentos.

As emoções resultam da nossa interação com estímulos exteriores, tendo desta forma, um grande impacto na vida. O valor atribuído a cada estímulo externo dá origem a uma resposta biológica ao qual é atribuído um comportamento, tendo por base, comportamentos aprendidos em situações idênticas ao longo da vida.

Segundo António Damásio:

As emoções caracterizam-se como padrões de resposta complexos e estereotipados que proveem de respostas químicas e neuronais que atuam em algumas regiões cerebrais, iniciando-se ao nível do tronco cerebral e emergem para as partes superiores do cérebro (...) proveem de dispositivos cerebrais estabelecidos de forma inata e que foram sedimentados ao longo da evolução, pelo que a sua expressão difere consoante a aprendizagem e a cultura. (Damásio, 2013, p 73)

O processamento das emoções ocorre no cérebro, conforme o representado na Figura 1, que contrariamente ao que se supunha, não é um órgão de processamento de pensamentos, mas sim um órgão que processa emoções.

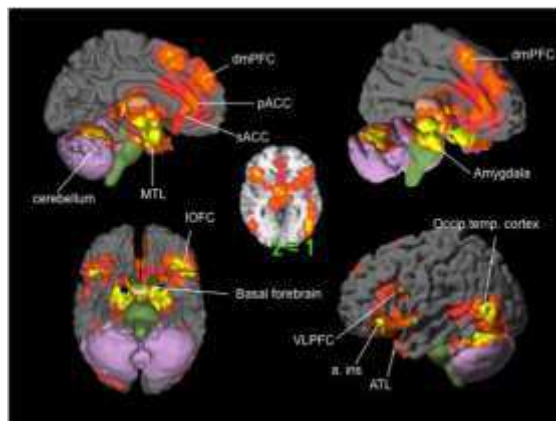


Figura 1 - Espaço de referência neural para uma emoção discreta. Segundo Edelman, um conjunto de regiões neuronais ativas consistentemente em todos os estudos referentes à avaliação da experiência ou percepção de raiva, desgosto, medo, felicidade e tristeza correspondem ao espaço de referência neuronal. Nesta figura temos a cinzento o córtex, a verde o tronco encefálico e núcleo accumbens, a azul a amígdala e, por fim, a roxo o cerebelo (retirado de Lindquist et al., 2012)

Na Figura 2 podemos observar a probabilidade de uma emoção ativar uma região cerebral, onde as secções do círculo com valores positivos representam um aumento de 100% na probabilidade de uma emoção ativar uma estrutura cerebral. Sendo que, as secções do círculo com valores negativos, representam o oposto

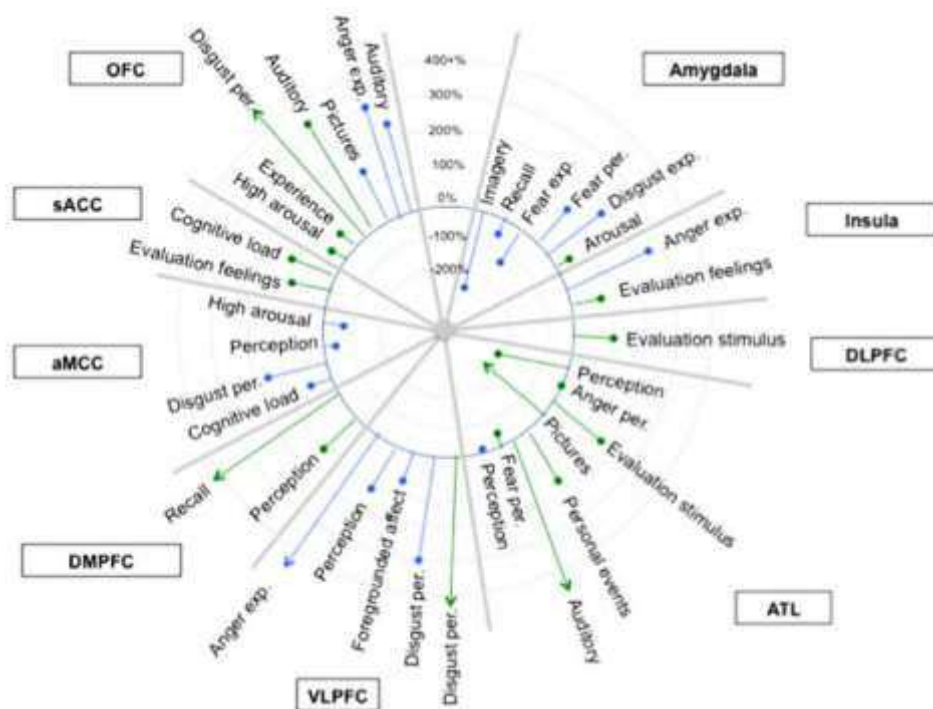


Figura 2 - Ativação de estruturas cerebrais através de emoções. Legenda: OFC: córtex orbitofrontal; dlPFC: córtex pré-frontal dorsolateral; ATL: lobo temporal anterior; vlPFC: córtex pré-frontal ventrolateral; dmPFC: córtex pré-frontal dorsomedial; aMCC: córtex cingulado médio anterior; sAAC: córtex cingulado anterior subgenual (retirado de Lindquist et al., 2012)

Tal como apresentado pela Figura 2, dentro do cérebro, uma das primeiras estruturas a responderem a um estímulo externo é a amígdala por ativação de microcircuitos. As emoções, nomeadamente o medo e a ansiedade, geram respostas comportamentais exageradas e desproporcionais a um estímulo exterior, por longos períodos de tempo, estando perante perturbações da ansiedade (PA). Esta forma patológica da ansiedade gera, deste modo, comportamentos específicos. Por conseguinte, consoante a prevalência dos mesmos, podemos agrupar em subgrupos das PA.

Nesta dissertação serão abordados os mecanismos neuronais da ansiedade generalizada em adultos e o respetivo tratamento farmacológico a partir de artigos, nomeadamente, *Reviews* da revista *Nature Neuroscience* e da *elsevier journal of anxiety disorders*.

2. Epidemiologia geral

Periodicamente são realizados inquéritos mundiais de saúde mental (World Mental Health Survey, WMHS) e revisões sistemáticas de forma a monitorizar a incidência, prevalência e a evolução de doenças, neste caso, do foro mental.

As questões étnicas, culturais e de outra natureza têm um impacto significativo na aceitação das doenças do fórum mental, que se reflete numa menor procura e, com efeito, num menor apoio médico e num fraco ou inexistente diagnóstico médico.

A prevalência dos transtornos da ansiedade difere consoante os países, dependendo de variados factores como: as diferenças ambientais e biológicas e, de casos e informação reportada. Os distúrbios da ansiedade apresentam um grande impacto em muitos países comparativamente aos distúrbios de humor e de abuso de substâncias. Estima-se que a sua prevalência seja de 7,3% e que aumente nos próximos anos. (Stein, Scott, Jonge & Kessler, 2015) Segundo o estudo epidemiológico nacional de saúde mental (EENSM) de 2013, indica que as PA têm um impacto de 16,5% na prevalência anual das perturbações psiquiátricas na população adulta, em Portugal.

O Programa Nacional de Saúde Mental (PNSM) de 2015 aponta para um aumento na acessibilidade aos cuidados de saúde primários (CSP), como pode ser visto na Figura 3, como adicionalmente, na procura de cuidados especializados para o tratamento das perturbações da ansiedade.

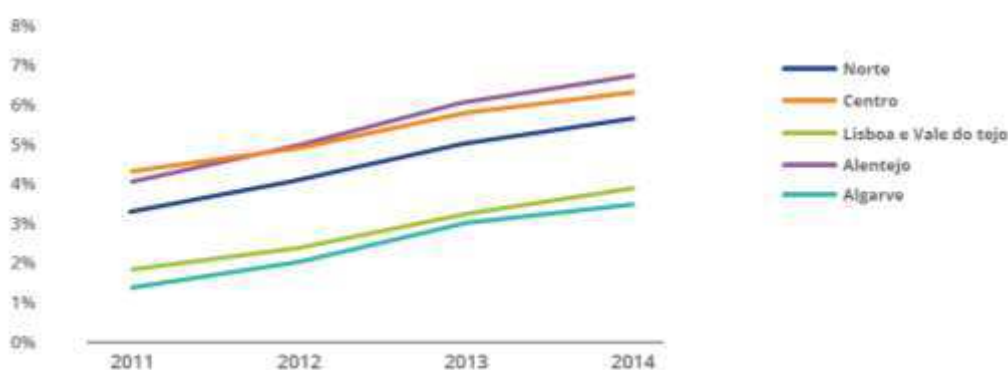


Figura 3 - Relação entre utentes com registo de PA entre os utentes inscritos ativos em csp em % por região de saúde (2011-2014) (retirado de SPMS/SLARS, 2015)

Tabela 1 - Relação entre utentes com registo de PA entre os utentes inscritos ativos em csp em % por região de saúde (2011-2014) (retirado de SPMS/SLARS, 2015)

	2011	2012	2013	2014
Norte	3,34%	4,16%	5,08%	5,65%
Centro	4,27%	4,94%	5,79%	6,32%
Lisboa e Vale do Tejo	1,88%	2,79%	3,21%	3,81%
Alentejo	4,14%	4,97%	6,04%	6,70%
Algarve	1,44%	2,09%	2,96%	3,45%

A partir da Figura 3 e da tabela 1, verifica-se um aumento da proporção no alentejo e uma menor proporção no Algarve. Mais concretamente, depreende-se um aumento significativo dos utentes com PA em todas as regiões, mas que, no caso do Alentejo se verifica um aumento unitário superior ao das outras regiões entre os anos 2010-2013. Constata-se ainda que na região do Algarve, comparativamente com as outras regiões, apesar do crescimento progressivo, continua a ser a região com menor percentagem de utentes com registo de PA. Adicionalmente, os dados recolhidos pelo relatório da avaliação do PNSM revelam a presença de um padrão de aumento progressivo das PA nas cinco regiões de Portugal. (Direção Geral de Saúde, 2017)

3. Regiões neuronais

3.1 Diferença entre medo e ansiedade

O medo e a ansiedade possuem características sobreponíveis entre si, nomeadamente, fisiológicas e neurológicas, bem como, comportamentais e subjetivas. Apesar da sua aparente semelhança, é possível distingui-las através de características particulares e pontuais entre si.

Segundo *Barlow (2000)*, perante uma ameaça imediata e identificável, o **medo** desencadeia um estado apreensivo, normalmente adaptável, com um início de resposta rápida de luta ou fuga, seguida de uma intensa excitação como resposta à ameaça, terminando após o fim da ameaça. Por outro lado, a **ansiedade** desencadeia estados prolongados de apreensão, preocupação e tensão derivados de eventos idealizados para o futuro que geram um resultado, geralmente, negativo.

As PA envolvem mecanismos neuronais em regiões cerebrais diferentes (figura 4), levando a respostas excessivas ou desmensuradas ao medo e à ansiedade perante uma ameaça inexistente, presente ou futura.

Evolutivamente, o medo apresenta um papel importante, uma vez que, origina um mecanismo neuronal que permite combater e/ou evitar súbitas ameaças ou perigos. Porém, o reconhecimento de ameaças incertas ou futuras e o estado de vigília estão fortemente associados à ansiedade.

Em suma, o medo e a ansiedade são mecanismos que permitem a sobrevivência perante qualquer situação, uma vez que potenciam um estado permanente de vigília e zelam pela segurança, especificamente, na presença de uma ameaça.

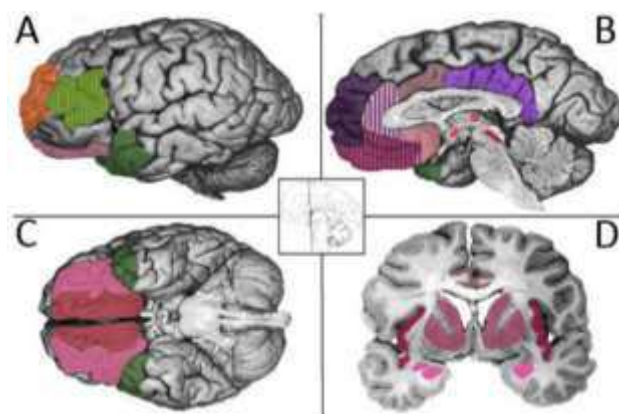


Figura 4 - Correspondência entre emoções e estruturas cerebrais. A: visão lateral. B: visão sagital na linha média. C: vista ventral. D: visão coronal. Cores: rosa - amígdala, insula, mOFC², IOFC³, ACC, tálamo, hipotálamo, núcleo do leito da estria terminalis, prosencéfalo basal, PAG. Conceção (roxo): vmPFC⁴, dmPFC⁵, lóbulo temporal medial (hipocampo, córtex entorrinal, córtex parahipocampal), córtex posterior / área retrosplenial. Linguagem (verde): vlPFC (, lobo temporal anterior; Executive attention⁶(laranja): dlPFC, vlPFC (Retirado de Lindquist et al., 2012)

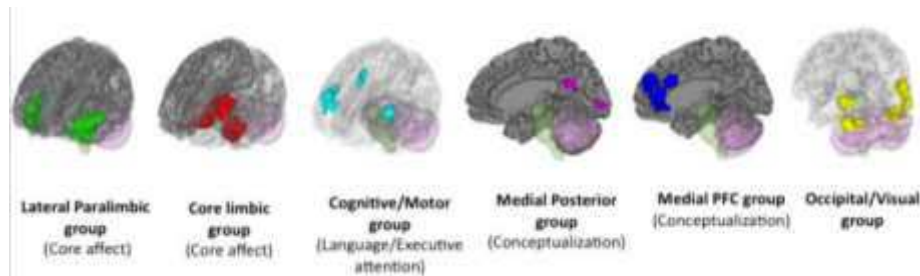


Figura 5 - Grupos funcionais neuronais (Retirado de Lindquist et al., 2012)

Por fim, o cérebro também pode ser subdividido em seis áreas funcionais, segundo o modelo constitutivo de Kobert et al. (2008), como apresentado na figura 5. Um feixe central é formado pelas áreas que compõem o grupo límbico central e o grupo lateral paralimbico. A conceptualização envolve uma rede proveniente do grupo posterior medial e do grupo PFC medial. A linguagem e a *executive attention* são processadas no grupo de controlo cognitivo / motor. De notar o grupo occipital / visual, implicado na emoção, uma vez que o córtex visual interage com áreas envolvidas no núcleo (por exemplo, amígdala, córtex orbitofrontal). Por último, o núcleo está envolvido e molda a percepção visual.

3.2 Estudos, metodologias e procedimentos

O conhecimento obtido até aos dias de hoje, parte de diversos estudos e metodologias, que demonstram desta forma que tanto o medo, como a ansiedade, são mediados por processos diferenciados com sintomatologias diferentes consoante o espectro das PA.

Desses estudos evidenciam-se os das lesões cerebrais. Num estudo de lesões cerebrais no núcleo do leito da estria terminalis é demonstrado uma redução dos estados de ansiedade.

² Medial orbitofrontal cortex

³ Lateral orbitofrontal cortex

⁴ Ventromedial prefrontal cortex

⁵ Dorsomedial prefrontal cortex;

⁶ Capacidade de regular respostas, nomeadamente, em situações de conflito.

Enquanto que, nos estudos de lesões da amígdala, referem por um lado, um impedimento da resposta ao medo, face a uma situação previsível e identificável, por outro lado, não tem nenhuma influência nos estados prolongados da ansiedade perante uma possível ameaça futura. (Davis, Walker, Miles & Grillon, 2010).

É possível relacionar, deste modo, sintomas com mecanismos neuronais perante o medo e a ansiedade através de paradigmas experimentais específicos.

Para o medo é utilizada uma técnica de condicionamento que converte estímulos neutros em sinais de ameaças eminentes, através da combinação de estímulos desagradáveis (p.e. choque elétrico) com estímulos neutros (p.e. uma luz azul). Em suma, esta técnica experimental permite realçar todas as estruturas integrantes do mecanismo neuronal que são estimuladas somente pelo medo. (Schmitz & Grillon, 2012)

Outras técnicas permitem associar e comparar estruturas cerebrais e os respetivos circuitos neuronais em caso de patologia, nomeadamente, nas PA. As *Functional imaging tasks* permitem conhecer os circuitos neuronais nas PA uma vez que forçam a formação de sintomas de ansiedade, a partir da utilização de pistas auditivas ou visuais, imagens de caras de indivíduos perante certas emoções ou do condicionamento do medo. Adicionalmente, as tarefas mencionadas no parágrafo anterior, permitem observar as regiões cerebrais que possuem atividade, isto é, a sua co-ativação através de análises de conectividade.

A ressonância magnética, a ressonância magnética funcional (fMRI), a tomografia por emissão de positrões (PET), a imagem por tensor de difusão (DTI) e a neuroimagem são outras técnicas imagiológicas que têm contribuído para o conhecimento do mecanismo neuronal do medo e ansiedade. (Shin & Liberzon, 2010; Damsa, Kosel & Moussally, 2009; Fredrikson & Faria, 2013)

3.3 Regiões cerebrais envolvidas no processamento neuronal

Sempre que existe uma resposta gerada pelo medo a um sinal de ameaça, ocorrem respostas neuronais que são criadas e moduladas em regiões cerebrais que interagem entre si.

O Tálamo integra *inputs* provenientes do córtex somatossensorial primário que transmite um *output* para a amígdala. Esta por sua vez, em conjunto com o córtex cingulado anterior dorsal (dACC) processa os sinais de perigo e envia um *output* para o hipotálamo, para os núcleos da base e, por fim, para o tronco cerebral, de modo a ser produzida uma resposta que origine um comportamento defensivo (Lee et al., 2013; Maren, 2001).

A codificação de informações contextuais associadas ao sinal de ameaça é processada, no hipocampo, sendo este responsável por regular a resposta proveniente da amígdala a contextos seguros, uma vez que, é a estrutura responsável pela extinção do medo (Maren, 2001).

Existe uma regulação *top-down* do medo proveniente do córtex pré-frontal medial (mPFC⁷), uma vez que recebe a entrada do hipocampo e do tálamo, projetando-se seguidamente, para a amígdala de forma a modular o comportamento associado ao medo baseado em informações ambientais adquiridas (Lee et al., 2013).

Sumariamente, os mecanismos neuronais do medo dependem de estruturas neuronais, denominadas, tálamo, a amígdala, dACC, hipotálamo, hipocampo e mPFC, que criem e modulem ameaças eminentes e identificáveis (Kumar, Bhat & Kumar, 2013).

Os comportamentos como preocupação, vigilância, antecipação e tensão são criados através de estímulos ameaçadores, formados em situações imprevisíveis. Estes comportamentos existem comumente na ansiedade, uma vez que partilham algumas das regiões e circuitos cerebrais. Tal como mencionado no parágrafo anterior, o tálamo, amígdala e dACC são estruturas envolvidas tanto nos circuitos do medo como da ansiedade (Shin & Liberzon, 2010).

A insula é uma estrutura muito importante, uma vez que é responsável pelo estado de vigilância perante uma ameaça inesperada. É uma das estruturas que se encontra excessivamente ativada na PAG (Stein, Simmons, Feinstein & Paulus, 2007; Shankman et al., 2014).

Todo o input recolhido do hipocampo, amígdala e mPFC é enviada para o núcleo do leito de estria terminalis que reúne a informação, mediando comportamentos relacionados com a ansiedade (Taughner et al., 2014).

⁷ mPFC: medial prefrontal cortex

O mPFC e o hipocampo são regiões reguladoras de emoção, paralelas tanto à ansiedade, como ao medo. Porém, as regiões cerebrais, nomeadamente, o córtex cingulado anterior rostral (rACC⁸) e córtex pré-frontal dorsolateral (dlPFC⁹) estão implicados somente na regulação emocional e na modulação da atenção na ansiedade (Kumar, Bhat & Kumar, 2013; Kumar, Bhat & Kumar, 2013).

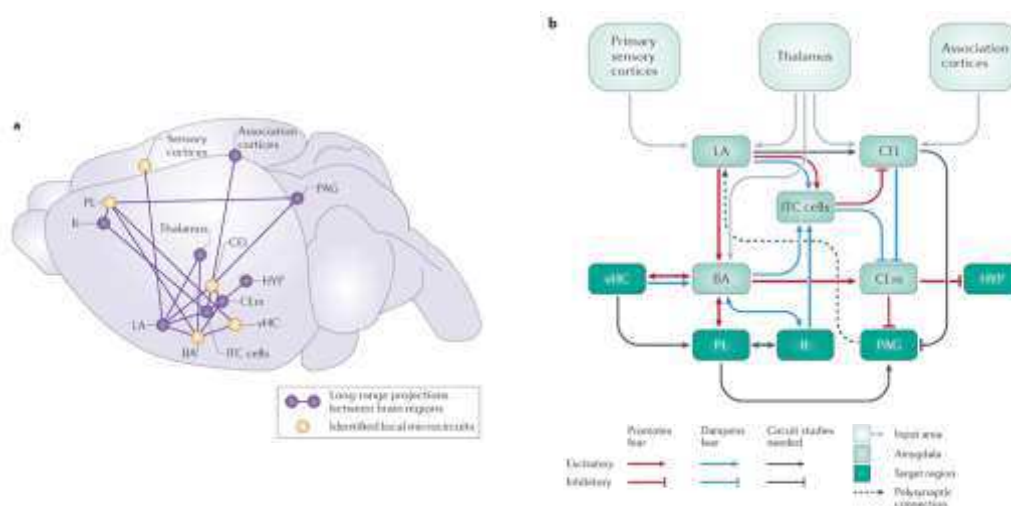


Figura 6 - Mecanismo neuronal do medo (Retirado de Tovote, Fadok, e Lüthi, 2015)

Em suma, o mecanismo neuronal do medo implica várias etapas como as representadas na Figura 6. Resumidamente, os estados de medo são mediados por conexões excitatórias e inibitórias entre diversas regiões cerebrais. Inúmeros núcleos da amígdala retêm toda a informação sensorial dos centros corticais e talâmicos sendo estes os principais locais de plasticidade neuronal ao nível do medo. Esta plasticidade é modulada por ligações recíprocas entre a amígdala basal (BA) e hipocampo ventral (vHPC), bem como entre a BA e o córtex pré-límbico (PL).

Por sua vez, os núcleos centrais das projeções da amígdala e o tronco encefálico promovem os comportamentos associados ao medo. A extinção do medo é mediada por diferentes elementos pertencentes ao circuito neuronal. A entrada no córtex infralímbico (IL) para o BA e para as células intercaladas (ITC) é muito importante para diminuir a produção do medo nos núcleos da amígdala central lateral (CEI), para o hipotálamo (HYP) e para a substância cinzenta periaquedutal.

⁸ Rostral Anterior cingulate Cortex

⁹ Dorsolateral prefrontal cortex

3.3.1 Regiões de processamento sensorial

O aumento da ativação de estruturas, tais como, o córtex occipital, o giro fusiforme e o tálamo, implicados no circuito neuronal das perturbações da ansiedade, têm um grande impacto no processamento sensorial da informação recolhida perante um estímulo ameaçador. (Maren, 2001; Lang, Bradley & Cuthbert, 1998)

A resposta a imagens ameaçadoras é processada numa região específica, no córtex occipital, sendo, portanto, a estrutura responsável pelo processamento de estímulos visuais.

O giro fusiforme possui neurónios característicos capazes de reconhecer e interpretar as várias expressões do rosto. Por fim, a integração sensorial realiza-se no tálamo. (Kanwisher, McDermott & Chun, 1997)

3.3.2 Região de criação e processamento das emoções

A criação e o processamento das emoções provem de regiões cerebrais específicas que codificam e identificam os estímulos de medo, traduzindo-os em comportamentos.

O conhecimento adquirido através de estudos de imagiologia médica¹⁰, sinaliza a participação de diversas estruturas cerebrais como o corpo estriado, a amígdala, a insula e o dACC. (Ferry, Öngür, An & Price, 2000; Lee *et al.*, 2013; Herry *et al.*, 2010; Marek, Strobel, Bredy & Sah, 2013; Maren, 2001; Stein, Simmons, Feinstein & Paulus, 2007; Shankman, 2014)

A diferença entre a ansiedade patológica/não, patológica reside em regiões cerebrais anómalas e também no aumento da sua atividade. Na perturbação da ansiedade generalizada (PAG) verifica-se, especificamente, um aumento da atividade na amígdala e insula e provavelmente também no dACC. (Shin & Liberzon, 2010)

O corpo estriado modula o comportamento associado à cooperação social e à antecipação de discursos associados a níveis de ansiedade antecipatória. (Boehme *et al.*, 2013; Sripada *et al.*, 2013)

¹⁰ Utilização de radiação eletromagnética ou ultra-sónica para produzir imagens de órgãos e tecidos dentro do corpo. (retirado de: https://en.oxforddictionaries.com/definition/medical_imaging)

Na PAG, os padrões de ativação da amígdala são mais intrincados, uma vez que não há um consenso sobre a sua ativação. Alguns estudos sugerem um aumento da ativação da amígdala, enquanto que outros, defendem que não existe nenhuma diferença em comparação com o grupo de controlo. (Hölzel *et al.*, 2013; Nitschke *et al.*, 2009; Palm *et al.*, 2011)

Para terminar, verifica-se um aumento de volume do dACC na PAG, sendo que o pré-tratamento da ativação do córtex anterior cingulado (CAA¹¹) prevê uma resposta ao tratamento positiva. (Schienle, Ebner & Schäfer, 2011; Nitschke *et al.*, 2009)

3.3.3 Regiões de modulação emocional

Na ansiedade, a regulação de respostas perante ameaças compete a certas regiões cerebrais, especificamente, a amígdala, a insula e o dACC que diminuem a sua atividade perante o processamento da ameaça. Estas regiões, apesar de terem funções distintas, funcionam entre si de forma a modular a resposta perante uma ameaça.

A modulação da emoção realiza-se no mPFC (estrutura importante na PAG, uma vez que ocorre uma diminuição da sua atividade) e no córtex cingulado anterior rostral (rACC), porém, as estruturas envolvidas na modulação da resposta ao medo correspondem ao mPFC, ao hipocampo, ao córtex pré-frontal dorsolateral (dlPFC) e ao rACC. De notar que a estrutura, em particular, o dlPFC modula também a resposta emocional e ainda está envolvido no controlo da atenção. (Lee *et al.*, 2013; Herry *et al.*, 2010; Marek, Strobel, Bredy & Sah, 2013; Courtin *et al.*, 2013; Amit *et al.*, 2010)

Outra estrutura importante é o hipocampo, que é o responsável por gerar o medo, uma vez que integra o sistema límbico. Outros estudos, defendem que a sua principal função é a aprendizagem e a modulação do medo perante ocasiões seguras ou ameaçadoras. (Maren, 2001)

Na PAG verifica-se uma diminuição da ativação do mPFC, resultando num *deficit* da regulação emocional, isto é, ocorre uma redução da capacidade de inibição adequada à ameaça perante uma resposta, não relacionada com o medo, mas sim com a ansiedade; como também no rACC. Adicionalmente, estudos de neuroimagem propõem uma

¹¹ Anterior cingulate cortex

redução do volume e densidade do hipocampo. (Palm *et al.*, 2011; Etkin *et al.*, 2010; Etkin & Schatzberg, 2011; Hettema, 2012; Schlund, Verduzco, Cataldo & Hoehn-Saric, 2012)

3.3.4 Ligação entre várias regiões

A ligação entre as várias regiões tem mostrado ter um grande impacto nas PA, em particular, na PAG.

O novo rumo de estudos preconiza um *déficit* na regulação e resposta do medo, uma vez que a ligação às várias regiões cerebrais é reduzida, especificamente, nas regiões de processamento emocional (amígdala e insula) e de modulação da emoção (mPFC e rACC) durante a realização de diversas tarefas cognitivas e/ou emocionais, ou simplesmente, durante o repouso.

Verifica-se na PAG uma menor ligação entre a amígdala e outras regiões cerebrais, nomeadamente, com o mPFC, o córtex pré-frontal ventrolateral (vLPFC¹²) e, por último, com a insula. (Trompe *et al.*, 2012; Strawn *et al.*, 2012; Etkin & Schatzberg, 2011; Greenberg *et al.*, 2013)

De realçar que o tratamento na PAG origina uma maior ligação entre as regiões referidas anteriormente. (Hölzel *et al.*, 2013; Maslowsky *et al.*, 201

¹² Ventrolateral prefrontal córtex.

4. Mecanismos neuronais

A escolha rápida de comportamentos apropriados parte da interpretação de sistemas neuronais que correlacionam dinamicamente os estados internos e estímulos externos.

Os circuitos límbicos altamente recíprocos compilam a informação obtida através de movimentos motivacionais, do meio ambiente e associações aprendidas, tendo por base eventos passados e a sua respetiva consolidação numa experiência única que seja emocional e que direcione um comportamento como resposta.

Tal como explicado anteriormente, as PA resultam de alterações de funcionamento dos circuitos interligados que processam e modulam os diversos estímulos captados pelas diversas regiões cerebrais do mundo exterior, interpretando-as erroneamente.

Os comportamentos emocionais são geridos, por sua vez, nas estruturas pertencentes ao lobe temporal. O controlo da ansiedade está a cargo de estruturas neuronais tais como a amígdala, o núcleo do leito da estria terminal, (BNST¹³), o hipocampo ventral (vHPC) e o córtex pré-frontal (PFC). (Calhoon & Tye, 2015)

4.1 Interpretação de ameaças

Os estímulos ambientais são detetados pelos sistemas sensoriais que os identificam como ameaçadores e/ou potencialmente perigosos. Seguidamente, estes estímulos são traduzidos como uma situação ameaçadora, desencadeando uma resposta ansiosa.

A amígdala, o BNST, o vHPC e o PFC são estruturas interligadas entre si, com múltiplas projeções que facilitam interações a um nível de microcircuitos, iniciando, portanto, a vigilância e comportamentos defensivos através do recrutamento do tronco encefálico e dos núcleos hipotalâmicos. Em suma, estas estruturas são muito importantes na interpretação de ameaças provenientes do meio ambiente.

Neste microcircuito, as informações sensoriais de possíveis ameaças atravessam os *loops* circulares, sendo transmitida **tanto para a frente** (desde a amígdala até o BNST, vHPC e mPFC e consequentemente para os **núcleos efetores**) **como para trás** (do mPFC e

¹³ *Bed nucleus of the stria terminalis*

vHPC para a amígdala e BNST). Seguidamente, estas ameaças são sinalizadas e interpretadas como dignas de uma vigilância reforçada.

A interpretação dos estímulos ambientais como ameaças processa-se na amígdala, onde há atribuição de valor emocional aos estímulos sensoriais.

A amígdala basolateral (BLA), que contém secções laterais, basais e basomediais, recebe aferentes excitatórios, relativamente, aos estímulos sensoriais do tálamo e córtices sensoriais. Ocorre neste processamento de informação sensorial no BLA, associações entre estímulos preditivos neutros e resultados de valência, tanto positiva, como negativa, através da teoria de Hebbin¹⁴. (Janak & Tye, 2015)

Sendo assim, as ameaças que prevêm uma potencial ameaça são caracterizadas como ameaçadoras, como que as recompensas da antevisão desta ameaça, convertem-se em recompensas. O valor emocional destas pistas predictoras de uma ameaça determinam, efectivamente, se o medo ou as vias de recompensa são recrutadas do BLA.

Portanto, numa circunstância que provoque ansiedade ou medo, são ativadas as projeções da BLA visando a amígdala central ((CeA), que alberga subdivisões laterais (CeL) e mediais (CeM)) e BNST.

Os neurónios BLA também recebem uma entrada monossináptica de mPFC e vHPC, enviando projeções recíprocas para ambas as regiões, não sendo a sua atividade exclusivamente moldada por uma entrada sensorial. Nestas vias a atividade pode revigorar uma resposta de ansiedade diretamente¹⁵, como também pode influenciar a probabilidade de uma ameaça.

4.2 Circuito neural da ansiedade

Novamente, quando ocorrem estímulos ambientais dúbios interpretados como ameaçadores, são ativados circuitos límbicos (são em *loop*), não sendo fluxos unidireccionais de informações, criando, desta forma, ansiedade. Inicialmente, os estímulos são detetados através de sistemas sensoriais para que ocorra essa interpretação

¹⁴ A teoria de Hebbin relata que há um aumento da eficiência sináptica através de uma estimulação contínua e persistente das células pós-sinápticas. Em suma, é um mecanismo simples de plasticidade sináptica.

¹⁵ Um exemplo é através de projeções do vHPC para o septo lateral e núcleos hipotalâmicos.

Depois da detecção de possíveis ameaças, estes estímulos são interpretados através de circuitos interligados que lhes atribui um significado e indicam se são perigosos. A experiência anterior de um indivíduo que serve de mediador, em certa parte, à interpretação destes estímulos, incluindo os circuitos de BLA que lhe atribuem uma valência. (Janak & Tye, 2015)

O PFC, os núcleos da interseção do sistema límbico e os efetores motores, estão também envolvidos após a interpretação de eventos dúbios, analisando se os eventos externos refletem se as expectativas estão de acordo ou contradizem com as necessidades e que esta análise origina uma resposta comportamental apropriada.

A resposta é então iniciada através de “*motor pathways*” do tronco encefálico que gere as respostas automáticas e do sistema neuroendócrino resultando em respostas características da presença ou ausência da ansiedade.

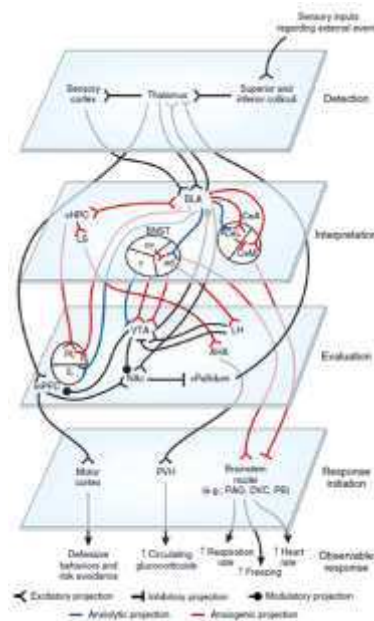


Figura 7 - Modelo de organização dos circuitos da ansiedade. Retirado de: Calhoun & Tye, 2015).

Calhoun e Tye (2015), propõe um modelo explicativo do circuito corticolímbico da ansiedade (como pode ser observado na figura 7) que compreende quatro etapas: a detecção, interpretação, avaliação e a iniciação da resposta. Corresponde a um processo de baixo para cima e vice-versa, que define que eventos externos sejam sinalizados. A supressão da atenção para estímulos ambíguos pode contribuir, então, para a redução da resposta à ansiedade. (Corbetta & Shulman, 2002)

É possível ver na figura 7 um modelo explicativo da ansiedade que parte do estímulo à resposta, no caso do processamento interno. Nesta figura é possível observar quatro etapas, em que os eventos externos são sinalizados, avaliados e respondidos através de níveis sucessivos de circuitos neuronais interligados. Dependendo do equilíbrio entre os circuitos opostos, entre a amígdala, vHPC, mFC e BNST, os eventos são interpretados como ameaçadores (existe um aumento desta interpretação na ansiedade) ou não. A vermelho está identificada a via responsável da ansiedade e a azul a via ansiolítica.

Para um estímulo específico, dois indivíduos podem interpretar o mesmo de modo diferente, resultando em respostas comportamentais distintas ou opostas. De notar que esta mesma resposta depende de uma avaliação comparativa entre a ameaça potencial e a ameaça real, bem como o estado individual.

O equilíbrio entre os circuitos neuronais que suportam os comportamentos defensivos, em contraste com os ameaçadores, depende do recrutamento de populações de neurónios definidos pelas projeções de BLA, e a partir daí, define-se se os eventos interpretados provocam uma ameaça ou não.

A atribuição de uma conotação positiva ou negativa é codificada de forma contrária pelos neurónios de BLA que se projetam para sistemas de recompensa e medo (nomeadamente, núcleo accumbens (**Nac**) e **CeM**), sendo que, uma ativação específica de neurónios BLA projetados para CeM influencia este sistema de interpretação, avaliando-o como uma ameaça. (Namburi *et al.*, 2015)

Estes circuitos competitivos também contribuem para a interpretação de perigo no meio ambiente, mais concretamente, numa exposição constante ao *stress* ou a estímulos ameaçadores, promovendo, desta forma, uma potencialização específica de circuitos que promovem comportamentos relacionados com a ansiedade, pelo que, em situações dúbias, predominem os circuitos de ansiedade.

Relembrando também que, os genes têm um papel importante, uma vez que influenciam a função do sistema de interpretação. Em particular, a libertação de monoaminas, como a serotonina (5-HT) em diferentes núcleos na rede corticolímbica, influencia a ansiedade, uma vez que, os comportamentos inatos da ansiedade estão correlacionados com a redução de serotonina no mPFC, amígdala e hipocampo. De notar, também, que polimorfismos correspondentes ao gene transportador de serotonina afetam a ansiedade.

(Carvalho, Albrechet-Souza, Masson & Brandão, 2005; Collier, *et al.*, 1996; Lesch et al., 1996)

A detecção da valência dos neurónios de projeção BLA encaixa-se dentro dos circuitos de interpretação referidos a cima, contribuindo assim, para a distinção se um estímulo é ou não ameaçador. (Janak *et al.*, 2015)

Segundo alguns estudos experimentais, perante um contexto ambiental perigoso, existe um sistema de avaliação, caracterizado pela entrada de dopamina para o estriado, que promove, desta forma, a obtenção de uma resposta.

Tanto os circuitos de interpretação como os de avaliação, determinam, posteriormente, o curso da ação a ser tomada, através de um aumento da atividade núcleos da base, que funcionam como uma interface limbo-motora, facilitando, deste modo, o início de respostas motoras após o processamento no sistema de interpretação.

De modo a escolher uma resposta comportamental apropriada consoante um determinado contexto ambiental, é necessária uma avaliação entre recompensas e riscos, por outras palavras, existe um balanço entre interpretação dos circuitos que determinam o valor e respetivo significado, atribuindo pesos relativos a estímulos ambientais e os circuitos de avaliação que governam a localização do fulcro que influencia o ponto de equilíbrio. (Houk, Adams & Barto, 1995; Joel, Niv & Ruppin, 2002; Sugrue, Corrado & Newsome, 2005; Mogenson, Jones & Yim, 1980)

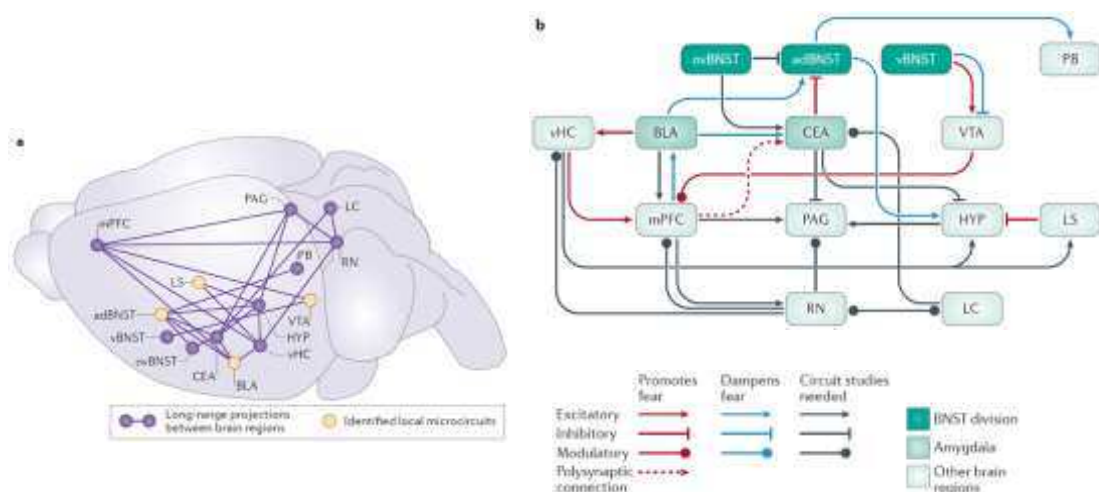


Figura 8 - Mecanismo neuronal da ansiedade. Retirado de Tovote, Fadok, e Lüthi, (2015)

Em suma, o mecanismo neuronal da ansiedade está resumidamente detalhado na figura 8. Os estados de ansiedade são mediados por ligações locais e de longo alcance entre várias regiões do cérebro. Dessas regiões destaca-se a BLA e o núcleo da cama anterodorsal da estria terminalis (adBNST), que medeiam os efeitos comportamentais relacionados com a ansiedade. Pelo que indica a presença de circuitos neuronais distintos na ansiedade, cujas funções são determinadas pelas ligações específicas entre uma célula ou várias. Por exemplo, a ativação da via BLA para o hipocampo ventral (vHPC) induz a ansiedade, enquanto que a ativação da projeção BLA para a CeA reduz a ansiedade. Em contrapartida, duas vias paralelas, a via BNST e a via VTA medeiam comportamentos que promovem ou reduzem a ansiedade.

5. Perturbações da Ansiedade

A ansiedade traduz um resultado biológico de memórias emocionais adquiridas ao longo da vida. São memórias de comportamentos adquiridos e aprendidos face a situações de perigo e de adaptação, sendo responsáveis pelo estado de alerta e vigia.

As perturbações da ansiedade sempre estiveram presentes ao longo da História da humanidade, e descritas desde a antiga Grécia. (Crocq, 2015).

A ansiedade é um mecanismo fisiológico de proteção que favorece a sobrevivência de um indivíduo, mantendo-o em vigília, alerta e em fuga quando necessário, caracterizando desta forma, como um agregado específico de respostas fisiológicas e comportamentais. (Gross & Hen, 2004).

No caso das perturbações da ansiedade (PA), o mecanismo natural de resposta apresenta-se intensificado, isto é, a resposta gerada é dominada pelo medo e ansiedade, gerando comportamentos desmedidos, inadequados, com uma tendência cada vez mais frequente e crónica. (Gross & Hen, 2004).

Uma vez que o pilar da ansiedade patológica são os sentimentos de medo e ansiedade, o Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-V) apresenta uma definição específica para ambos. Em que o medo é concretamente “uma resposta biológica emocional a uma ameaça eminente real ou apercebida” e a ansiedade caracteriza-se por “uma antecipação de uma ameaça futura”. (American Psychiatric Association, 2013).

Em suma, a ansiedade deriva de uma preocupação e incerteza face a um evento futuro ou de uma situação hipotética que pode ou não ocorrer, e de como esta se desenrola. Esta é geralmente conceitualizada com respostas e comportamentos negativos derivados do medo, de ansiedade e do *stress* (que é um mecanismo de adaptação a um desafio provocado por uma situação nova) que se inter-relacionam, resultando em sentimentos de nervosismo, desconforto e preocupação.

A ansiedade pode se manifestar de diversas formas: patológica e não patológica. A forma não patológica analisa a tendência de resposta de um indivíduo a longo prazo e também reflete uma medida de ansiedade de um estado agudo, isto é, é uma reação normal num estado ou meio stressante. A forma patológica compreende vários subtipos de perturba-

ções da ansiedade descritas no DSM-V, que correspondem a diferentes diagnósticos clínicos, mas que derivam todos de estados de medo e de ansiedade, nomeadamente, a PAG, a ansiedade social, fobias, agorafobia e transtorno do pânico. Especificamente, todas têm em comum o facto de terem um grande impacto, interferindo e incapacitando um indivíduo de viver o seu dia-a-dia. (Gross & Hen, 2004).

As perturbações da ansiedade (PA) correspondem à classe mais prevalente de distúrbios mentais que diferem na sua prevalência, início da doença na vida de um indivíduo e a respetiva cronicidade em comparação com distúrbios derivados do uso ilícito de substâncias e distúrbios de humor. (Stein, Scott, Jonge & Kessler, 2015)

O diagnóstico as várias PA é difícil uma vez que ambas apresentam vários pontos comuns. Todas induzem respostas exacerbadas e persistentes face ao medo, ansiedade e uma resposta comportamental persistente e prolongada por períodos de tempo extensos e fora do contexto.

De acordo com o descrito na quinta edição do (DSM-V), existe diagnóstico de PA quando à inexistência de efeitos fisiológicos oriundos do consumo de substâncias ou medicamentos ou quando não há nenhum outro distúrbio mental que possa caracterizar melhor o quadro clínico do doente.

6. Perturbação da ansiedade generalizada

Segundo o DSM-V, existe um quadro clínico de perturbação da ansiedade generalizada (PAG) quando estão presentes quer sintomas somáticos, quer sintomas psicológicos na maioria dos dias, durante pelo menos, seis meses.

A preocupação excessiva origina uma panóplia de sintomas que causam um grande impacto nas atividades diárias e nas relações pessoais de um indivíduo. A perda da concentração, tensão muscular, insónia, irritabilidade e agitação são alguns dos sintomas principais presentes na PAG. (American Psychiatric Association, 2013)

Apesar da média da idade de início de PAG ser aos 32,7 anos, a maioria dos adultos, tem o primeiro episódio de PAG após os 50 anos, devido ao excesso de preocupações e responsabilidades com a saúde e bem-estar da família. (Grant *et al.*, 2005; Prina, Ferri, Guerra, Brayne & Prince, 2011; Le Roux, Gatz & Wetherell, 2005).

6.1 Epidemiologia e comorbilidade

Segundo estudos epidemiológicos europeus na população adulta, a prevalência estimada é de 12 meses de PAG e compreende um intervalo de 1,7% a 3,4%, em que a prevalência de PAG ao longo da vida corresponde de 4,3% a 5,9%. (Wittchen *et al.*, 2010; Wittchen & Jacobi, 2005).

Alguns estudos sugerem uma diferença de prevalência da PAG consoante o sexo e a raça, mais especificamente, a PAG é cerca de duas vezes mais comum no sexo feminino, enquanto que a prevalência de PAG é maior nos caucasianos comparativamente com outras raças. (Wittchen, Zhao, Kessler & Eaton, 1994; Kessler *et al.*, 2008; Asnaani, Richey, Dimaite, Hinton & Hofmann, 2010)

A PAG encontra-se presente em concomitância com outras patologias, maioritariamente na depressão major e em outras perturbações da ansiedade, como também pode ser derivada de uma patologia secundária, nomeadamente dores crónicas que se manifestam fisicamente ou de dores crónicas inexplicáveis pela medicina atual. (Wittchen *et al.*, 2010; Allgulander, 2010; Beesdo *et al.*, 2009)

Existem estudos que demonstram que o aumento do abuso de substâncias, como o consumo de álcool e drogas bem como a presença de uma perturbação de *stress* pós-traumático (PSPT) favorece o aparecimento de PAG. (Edelman & Fiellin, 2016; Sareen *et al.*, 2013; American Psychiatric Association, 2013)

O estudo de *Tyrer, Seivewright e Johnson (2004)* demonstram que doentes que têm concomitantemente PAG e depressão major, apresentam um curso de doença maior, seguido de maior gravidade e de um aumento do comprometimento funcional. Outro estudo, da *Nacional Comorbidity Survey* vai mais longe, referindo que estes doentes são propensos a ter uma nova recidiva de PAG dez anos mais tarde. (Tyrer, Seivewright & Johnson, 2004; Kessler *et al.*, 2008)

6.2 Critérios de diagnóstico

Segundo o DSM-V, os critérios para o diagnóstico de PAG são os seguintes:

- A. Ansiedade e preocupação excessivas (expectativa apreensiva), ocorrendo na maioria dos dias por pelo menos seis meses, em diversos eventos ou atividades.
- B. É difícil para um indivíduo controlar a preocupação.
- C. Presença de três ou mais sintomas apresentados a seguir, resultantes da ansiedade excessiva e preocupação (ou alguns sintomas estão presentes, pelo menos, na grande maioria dos dias, nos últimos seis meses):
 - 1. Inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele.
 - 2. Fadiga
 - 3. Falta de concentração ou sensações de “branco” na mente.
 - 4. Irritabilidade.
 - 5. Tensão muscular.
 - 6. Perturbação do sono (dificuldade em conciliar ou manter o sono, ou sono insatisfatório e inquieto)
- D. A ansiedade, a preocupação ou os sintomas físicos causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou noutras áreas.
- E. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. e. droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica (p. e. hipertireoidismo).

F. Não é possível explicar a perturbação por outra patologia do foro psiquiátrico.
(American Psychiatric Association, 2013)

Recomenda-se o início de terapêutica farmacológica nos pacientes que contenham os critérios descritos na classificação internacional de doenças (CID-10) ou no DSM-V.
(World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 2008)

A OMS define as PAG como “persistente, mas não restrita, ou mesmo predominantemente forte, em circunstâncias ambientais particulares (isto é, “flutuante”). Em que os sintomas dominantes são variáveis, mas incluem queixas de nervosismo persistente, tremores, tensões musculares, transpiração, tonturas, palpitações e desconforto epigástrico. Os indivíduos têm medo que algo lhes aconteça ou que um familiar adoça repentinamente ou que tenha um acidente.

Tal como no DSM-V, a OMS também estabelece uma lista de 22 sintomas de diagnóstico da PAG, presentes no IC-10, em que o diagnóstico de PAG passa pela presença de pelo menos quatro sintomas e que os mesmos devem de estar presentes na maioria dos dias nos últimos seis meses.

6.3 Patologia

Fatores de desenvolvimento e personalidade, neuropsicológicos e biológicos explicam o impacto que a preocupação excessiva exerce sobre o organismo.

Quanto à origem e a persistências destas preocupações excessivas foram propostas possíveis explicações. Algumas destas consistem na preocupação excessiva de não conseguir controlar a ansiedade e o medo perante uma situação, estar constantemente em alerta e à procura de novas ameaças, não saber como proceder perante um enigma, e preocupar-se propositadamente de forma a evitar os sentimentos provocados pelo medo, sendo intolerante em relação à ambiguidade. (Wells & King, 2006; Beck, Emery & Greenberg, 1985; Barlow, 1988; Borkovec, Alcaine & Behar, 2004; Dugas, Marchand & Ladouceur, 2005)

O número de experiências traumáticas e indesejáveis no decurso da vida, desde a infância, promove o aparecimento de PAG. Consequentemente, a PAG tem uma maior prevalência em indivíduos tímidos ou em indivíduos que têm timidez perante um meio novo

(indivíduos com “inibição comportamental”). Adicionalmente, a PAG também está associada ao “neuroticismo” (ou afetividade negativa). (Safren *et al.*, 2002; Rosenbaum *et al.*, 1993; Tyrer P, Seivewright & Johnson, 2003; Khan *et al.*, 2005)

As técnicas usadas hoje em dia, como a tomografia por emissão de positrões (PET) e a ressonância magnética nuclear (RMN), têm permitido um melhor conhecimento dos mecanismos neurobiológicos. A PET permitiu demonstrar uma relação entre o metabolismo da glicose e os núcleos da base, em que um aumento do metabolismo de glicose no lobo occipital, temporal posterior direito, cerebelo e giro frontal direito e inferior, traduz-se por uma redução do metabolismo nos núcelos da base. (Wu *et al.*, 1991).

Um estudo utilizando a ressonância magnética, permitiu observar a capacidade de resposta emocional antecipatória quando existe PAG. Após a exposição de indivíduos com PAG a imagens tanto aversivas como neutras, verificou-se um maior aumento da atividade antecipatória na amígdala dorsal bilateral em relação ao grupo de controlo. (Nitschke *et al.*, 2009)

Hirsch, Meeten, KrahéC e Reeder (2016) demonstraram através da utilização de técnicas de modificação do viés cognitivo que existe nos indivíduos com PAG, uma tendência consistente na obtenção de interpretações negativas face a algo ambíguo, gerando um humor incongruente face à realidade da situação. Outros estudos demonstraram que indivíduos com PAG têm uma interpretação ambígua e errónea tanto das ameaças exteriores como da informação recolhida do meio ou situação, como também das ameaças visuais em formato linguístico em vez de imagens ou da associação das emoções representadas em caras de pessoas, que produzia uma maior ameaça. (Mathews, Richards & Eysenck, 1989; Goodwin, Yiend & Hirsch, 2017)

6.4 Manifestações clínicas

A PAG é a perturbação da ansiedade com uma expressão mais tardia. Antes dos vinte anos pode ser assintomática, evoluindo gradualmente consoante o impacto de vários fatores, nomeadamente, ambientais, demográficos e clínicos. (Angst *et al.*, 2009; Beesdo, Knappe & Pine, 2009; Hoehn-Saric, Hazlett & McLeod, 1993; Zhang *et al.*, 2015)

A cronicidade da PAG depende fortemente da idade na qual o indivíduo teve o primeiro episódio, das suas comorbilidades e outros distúrbios presentes. (Shores *et al.*, 1992)

As doenças cardiovasculares são comuns, uma vez que resultam a longo prazo da preocupação excessiva, quer o indivíduo tenha ou não alguma patologia cardiovascular. Consoante o aumento da gravidade da preocupação, os valores de pressão arterial também irão aumentar.

Por ultimo sintomas como, cefaleias, dores de cabeça e tensão musculares, hiperatividade, insónia cansaço e dificuldade em relaxar são outros dos sintomas secundários da PAG. (Butnoriene *et al.*, 2015; Tully, Cosh & Baune, 2013; American Psychiatric Association, 2013)

7. Farmacoterapia

7.1 Níveis de evidência

Os níveis de evidência servem essencialmente para reunir um conjunto, mais aprofundado possível, de informações de forma a tomar decisões relativas à melhor terapêutica a seguir. (Burns et al., 2011)

De acordo com a tabela 2, é possível observar quais os graus de recomendação existentes, de forma a enquadrá-los da melhor maneira entre a terapêutica e a patologia.

Nesta tabela, percebe-se que existem 4 graus de recomendação, sendo que o grau I é o grau com um maior número de informação reunida de forma consensual, apresentado qual o seu risco/benefício na utilização de um tratamento para uma determinada patologia.

Contrariamente, o grau III, que conclui, consoante a informação reunida, que um tratamento tem uma relação benefício/risco desfavorável para os doentes, pelo que a utilização deste fármaco para um doente, corresponde a uma ou das últimas linhas de tratamento.

Tabela 2 - Graus de recomendação e a sua descrição (retirado de Direção-Geral da Saúde, 2012)

Grau de recomendação	Descritivo
Grau I	Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento é benéfico, útil e eficaz.
Grau II	Existem evidências contraditórias e/ou divergência de opiniões sobre a utilidade/eficácia de determinado tratamento ou procedimento.
Grau IIa	Evidências/opinião maioritariamente a favor da utilidade/eficácia.
Grau IIb	Utilidade/eficácia pouco comprovada pelas evidências/opinião.
Grau III	Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento não é benéfico/ eficaz e poderá ser em certas situações prejudicial.

Associado aos graus de recomendação existem níveis de evidência científica que auxiliam a tomada da decisão terapêutica. (Burns et al., 2011)

A tabela 3, resume os 3 diferentes níveis de evidência científica que existem em Portugal.

Tabela 3 - Níveis de evidência científica e a sua descrição (retirado de Direção-Geral da Saúde, 2012)

Nível de evidência	Descritivo
A	Informação recolhida a partir de vários ensaios clínicos aleatorizados ou meta-análises.
B	Informação recolhida a partir de um único ensaio clínico aleatorizado ou estudos alargados não aleatorizados.
C	Opinião consensual dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registos.

Nesta tabela, verifica-se a existência de três níveis de evidência diferentes, em que o nível A, corresponde a toda a informação recolhida a partir de ensaios clínicos aleatorizados ou meta-análises, constituindo a fonte de informação mais fidedigna para auxiliar na escolha terapêutica. Enquanto que no nível C, traduz a opinião de peritos ou especialistas na área, não conseguindo ter a mesma relevância relativamente ao nível A.

Desta forma, ao deparar com a informação classificada com o grau I, nível de evidência A, existe uma forte recomendação para se iniciar a terapêutica desta associação, a não ser que exista uma alternativa que seja mais apelativa, tendo em conta a anamnese do doente.

Se, por outro lado, houver associações de grau II e III, associadas a um nível de evidência B, significa que se deve iniciar a terapêutica com aquela associação, mas que, todavia, deve existir um alerta caso surjam novas alterações que possam ter um resultado ainda mais benéfico para a qualidade de vida do doente.

Por último, se existir, uma recomendação entre grau II e III, mas com um nível de evidência C, significa que não existem informações consensuais e que desta forma, a decisão de iniciar a terapêutica deve ser bem pensada, no sentido de analisar todas as alternativas que existem no arsenal terapêutico e deve sobretudo, ter em conta, a opinião do doente, de forma a obter uma boa adesão à terapêutica. (Burns, Rohrich, & Chung, 2011)

Todavia ao analisar, os níveis de evidência, nem sempre o grau I corresponde ao melhor percurso para iniciar uma terapêutica. Mais concretamente, apesar dos estudos de grau I se referirem a ensaios clínicos aleatorizados, é importante saber se esse ensaio clínico foi elaborado da melhor forma, se os resultados correspondem a uma amostra significativa da população, e se a sua interpretação foi a correcta. (Burns et al., 2011; Sackett, 1989)

7.2 Farmacologia e farmacocinética dos antidepressivos

As classes de antidepressivos utilizadas no tratamento da PAG são os ISRS, os ISRSN, os tricíclicos e atípicos. A escolha de alguns antidepressivos como primeira linha, prende-se com excelente grau de evidência que apresentam, como também, da menos prevalência e gravidade de efeitos secundários.

7.2.1 Inibidores da recaptação de serotonina (ISRS)

As emoções resultam de mecanismo neuronais, mediados por neurotransmissores, como em particular, a serotonina ((5-hidroxitriptamina ou 5-HT). A serotonina pode actuar em catorze ou quinze recetores diferentes com localização pré e pós sináticos (Jonassen & Landrø, 2014)

A serotonina é um neurotransmissor de indolamina¹⁶ resultante da hidroxilação e carboxilação do aminoácido L-tritpofano regulado por um transportador do triptofano assim como, de um transportador dependente de sódio e cloro situados na membrana. Seguidamente, a serotonina é armazenada em vesículas por um transportador de 5HT dentro dos neurónios pré-sinápticos. (Aghajanian, 2002; Zahajszky *et al.*, 2009)

As emoções aumentam a atividade dos neurónios serotoninérgicos. A serotonina armazenada no neurónio pré-sináptico é libertada para fenda sináptica. Seguidamente, a serotonina extracelular dirige-se, então, para os recetores 5-HT existentes no neurónio pós-sináptico. Para terminar a sua acção ocorre uma *reuptake* da serotonina, por um transportador de serotonina.

A serotonina é posteriormente metabolizada pelo enzima monoamina oxidase (MAO) do neurónio pré-sináptico. (Aghajanian, 2002)

Os ISRS inibem a recaptura de serotonina em cerca de 60 a 80%, uma vez que são fortes inibidores do transportador de serotonina. Este bloqueio aumenta a probabilidade da serotonina atuar nos recetores pós-sinápticos, através do aumento do tempo de permanência de serotonina na fenda sináptica. (Aghajanian, 2002; Preskorn, 1997)

¹⁶ Correspondem a aminas biológicas com um anel indol.

Devido à grande especificidade dos ISRS, os efeitos secundários são muitos menos acentuados. Com exceção da Paroxetina, todos os ISRS não interagem nem modificam os recetores α -adrenérgicos, colinérgicos nem histamínicos. (Aghajanian, 2002; Labbate *et al.*, 2010)

O aumento brusco de serotonina na fenda sináptica provoca adicionalmente, um aumento de proteínas neuroprotetoras (como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) Bcl-2) como uma resposta do organismo a esta variação brusca. Como consequência deste mecanismo, são necessárias algumas semanas para que sejam visíveis melhorias terapêuticas. (Aghajanian, 2002)

Farmacocineticamente, os ISRS possuem, efetivamente, uma extensa absorção gastrointestinal, uma boa distribuição (são moléculas lipofílicas, pelo que atravessam a BHE) e uma forte ligação às proteínas plasmáticas, alcançando entre uma a oito horas a concentração máxima plasmática. (Zahajszky *et al.*, 2009; Preskorn, 1997)

A maioria dos ISRS, com a exceção da Fluvoxamina¹⁷, apresentam maioritariamente, uma metabolização e eliminação ao nível hepático, havendo a formação de metabolitos ativos. De notar também que, o perfil farmacocinético dos ISRS não é influenciado pela ingestão de alimentos. (Preskorn, 1997; Aboujaoude & Koran, 2009)

O tempo de semi-vida de eliminação varia entre as vinte a trinta horas consoante o ISRS. As exceções são a Fluoxetina, que compreende um tempo de semi-vida de um a três dias, a Norfluoxetina de quatro a dezasseis dias e a Fluvoxamina de quinze horas. (Zahajszky *et al.*, 2009)

Os ISRS inibem o citocromo P450, pelo que o risco de interações medicamentosas é elevado em indivíduos polimedicados. Nestes casos, uma alternativa terapêutica é a utilização de Citalopram, Escitalopram ou Sertralina, uma vez que, demonstraram ter uma ligação reduzida às enzimas hepáticas em comparação com os restantes ISRS. (Preskorn, 1997; Labbate *et al.*, 2010)

¹⁷ Tem uma forte atividade antidepressiva, devido ao seu metabolito, a norfluoxetina que é um grande indutor de 5-HT.

7.2.2 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN)

O mecanismo de ação dos ISRSN consiste numa inibição simultânea dos neurónios pré-sinápticos serotoninérgicos e noradrenérgicos (NA).

A norepinefrina ou noradrenalina é um neurotransmissor sintetizado a partir do aminoácido tirosina, que fica armazenada em vesículas até existir um estímulo (p.e. uma emoção). Quando há então um impulso elétrico, este promove a libertação de noradrenalina para a fenda sináptica. Neste ponto, a noradrenalina dirige-se para os recetores α e β contidos nos neurónios pós-sinápticos ou ocorre um *reuptake* da mesma através dos transportadores de noradrenalina (NET).

Os ISRSN, tal como os antidepressivos tricíclicos (ADTs), ligam-se simultaneamente aos transportadores de 5-HT e NET. Apesar deste duplo mecanismo de ação, os ISRSN, nomeadamente a Venlafaxina, provocam uma pequena inibição no *reuptake* de dopamina (DA), que pela inibição do NET, origina um aumento de DA no córtex pré-frontal. (Thase & Sloan, 2009; Chen et al, 2015; Norris & Blier, 2009)

Devido ao mecanismo de ação, os ISRSN não provocam alterações nos recetores α , muscarínicos ou histamínicos, além de que não têm afinidade para os recetores opióides, do ácido gama-aminobutírico (GABA). (Spina, Trifirò & Caraci, 2012)

A afinidade pelos NET e pelos transportadores de serotonina é dose dependente, variando consoante cada ISRSN, como por exemplo, a Levomilnacipran apresenta uma maior afinidade para a NET, contrariamente, a Venlafaxina inibe mais acentuadamente o transportador de serotonina. (Asnis & Henderson, 2015; Auclair *et al*, 2013)

De realçar que o aumento da concentração de noradrenalina tem um impacto acentuado nos recetores adrenergicos no sistema nervoso simpático (SNP), podendo resultar em taquicardia, xerostomia, retenção urinária, obstipação. (Stahl, 2008)

7.2.3. Antidepressivos tricíclicos

Os ADTs são uma opção terapêutica, mas não a mais viável devido aos efeitos secundários, principalmente, à cardiotoxicidade.

Dependendo da sua especificidade, os ADTS inibem não só transportadores de serotonina e de norepinefrina, como também bloqueiam recetores muscarínicos, recetores adrenérgicos α e histamínicos. Os ADTs são moléculas lipofílicas que apresentam uma excelente distribuição no organismo, atravessam, nomeadamente a barreira hematoencefálica (BHE). De notar que a ligação a proteínas plasmáticas representa 90%.

No intestino delgado ocorre quase completamente e rapidamente a absorção dos ADTs. Os ADTs são absorvidos nos capilares do trato gastrointestinal, passando depois para a via entero-hepática, terminando no fígado, onde sofrem metabolismo de primeira passagem.

O metabolismo e a eliminação ocorrem principalmente ao nível do fígado. Os citocromos (CYP) que metabolizam os tricíclicos incluem 2D6, 1A2, 3A4, 1C19, que desmetilam a cadeia lateral de aminas terciárias para aminas secundárias e hidroxilam a estrutura do anel central do fármaco. Muitos dos metabolitos têm atividade antidepressiva.

O tempo de semi-vida de eliminação para os ADTs é de cerca de 24 horas. A exceção é a amoxapina, que é em média de cerca de oito horas. (Thummel et, al., 2006)

7. 3. Farmacologia e farmacocinética dos ansiolíticos

7.3.1. Benzodiazepinas

O neurotransmissor GABA tem um papel vital na excitabilidade neuronal, nas mudanças de humor e na ansiedade, sendo o principal neurotransmissor inibitório do SNC com concentrações elevadas no córtex e sistema límbico.

Adicionalmente, actua em três subtipos de recetores GABA (GABA-A, GABA-B e GABA-C). O receptor GABA-A é constituído de cinco subunidades (duas subunidades α , duas subunidades β e uma subunidade γ) glicoproteínas de várias formas isoformas que demonstraram ser muito importante na ansiedade.

As benzodiazepinas (BZD) são modeladores alostéricos positivos do recetor GABA-A que é um canal iónico seletivo para o cloro. As BZD ligam-se apenas a um local situado na intersecção das subunidades α e β), apresentando uma grande afinidade para um resíduo de histidina (H101, H101, H126 e H105) localizado dentro da subunidade α das isoformas 1, 2, 3 e 5.

A ligação das BZD às subunidades α e γ originam uma mudança conformacional importante uma vez que só desta forma altera a conformação do canal cloro que hiperpolariza o neurónio pós-sináptico, provocando um efeito inibitório no SNC. (Kelly *et al*, 2002)

Pressupõe-se que os vários efeitos das BZD sejam devido à afinidade e ao tipo de recetor (BRZ), classificado de acordo com localização no SNC, na isoforma da subunidade α e o efeito clínico obtido. (Crestani *et al*, 2001)

Os efeitos ansiolíticos e miorelaxantes das BZD estão associados aos recetores BZ2 que possuem a isoforma α_2 . De acordo com a sua localização, pensa-se que as propriedades ansiolíticas derivam de BZ2 localizados no sistema límbico, e as propriedades miorelaxantes dos neurónios provêm de neurónios motores e da medula espinal (Sieghart, 1994; Kaufmann, Humpel, Alheid & Marksteiner, 2003; Crestani *et al*, 2001)

Tabela 4 - Dados farmacocinéticos das BZDs. (Retirados de: www.uptodate.com)

Princípio ativo	Dose diária total oral para adultos (mg)	Potência comparativa (mg)	Início após a dose oral (horas)	Metabolismo	Tempo de semi-vida de eliminação (horas)
<i>Alprazolam</i>	0,5 a 6	0,5	1	CYP3A4 para metabolitos minimamente ativos.	11 a 15
<i>Libertação prolongada de Alprazolam</i>	0,5 a 6 vezes ao dia	0,5	1		20 (comprometimento hepático)
					22 (obesidade)
<i>Bromazepam</i>	6 a 30	7,5	1	CYP1A2. Nenhum metabolito ativo.	8 a 20
<i>Clordiazepóxido</i>	5 a 100	10	1	CYP3A4 para metabolitos ativos.	30 a 100
<i>Clonazepam</i>	0,5 a 4	0,25 a 0,5	0,5 a 1	CYP3A4. Nenhum metabolito ativo.	18 a 50
<i>Clorazepato dipotássico</i>	15 a 60	7,5	0,5 a 1	CYP3A4. Metabolito ativo.	36 a 200

<i>Diazepam</i>	4 a 40	5	0,25 a 0,5	CYP2C19 e 3A4 para metabolitos ativos.	50 a 100 IR e IH
<i>Lorazepam</i>	0,5 a 6 0,5 a 4 (hipnótico)	1	0,5 a 1	Glucuronidação não-CYP no fígado. Nenhum metabolito ativo.	10 a 14
<i>Oxazepam</i>	30 a 120 15 a 30 (hipnótico)	15 a 30	1 a 2	Glucuronidação não-CYP no fígado. Nenhum metabolito ativo.	5 a 15
<i>Prazepam</i>	15 a 60	15	2 a 3	CYP3A4 para metabolitos ativos.	30 a 200

7.4. Terapêutica de 1ª linha na PAG

Quando é necessária medicação, é recomendado começar por fazer uma terapêutica com antidepressivo ISRS (Grau 1B) ou um antidepressivo ISRNS (Grau 2C).

Segundo a literatura recolhida, os ISRS e ISRN mostram ter melhores resultados em relação às outras classes, quanto à eficácia e segurança, mas também, no impacto dos efeitos secundários na vida dos doentes.

De modo a evitar uma grande estimulação provocada pelo começo da terapêutica farmacológica, nomeadamente, insónias, cefaleias, inquietação, entre outras, é necessário um ajusto da dose, especificadamente, a dosagem a administrar deve ser a mínima eficaz (ver Tabela 5) nos primeiros dias ou entre quatro a seis semanas do começo da terapêutica farmacológica.

Tabela 5 - Farmacologia dos antidepressivos ISRS no tratamento da PAG. (retirado de: www.uptodate.com)

Princípio ativo	Dose oral diária inicial (mg) *	Intervalo da dose oral diária (mg)	Metabolismo primário	Efeito no metabolismo de outros medicamentos	Características seleccionadas relevantes
<i>Citalopram</i>	10	10 a 40	CYP3A4, 2C19	Nenhum	Risco de insónia / agitação diminuído Poucas interações medicamentosas

					Prolonga o intervalo QT com o aumento dos níveis sanguíneos
<i>Escitalopram</i>	5 a 10	10 a 20	CYP3A4, 2C19	Nenhum	Risco de insónia / agitação diminuído Poucas interações medicamentosas
<i>Sertralina</i>	25 a 50	50 a 150	Limitado (menor CYP2C9, 2D6 e 3A4)	Inibe CYP2B6, 2C19, 2D6	Risco de insónia / agitação aumentado Diarréia e outras queixas gastrointestinais mais frequentes
<i>Paroxetina</i>	20	20 a 50	CYP2D6	Inibe CYP2B6, 2D6	Suavemente sedativo Fracamente anticolinérgico Risco de insónia / agitação diminuído Sintomas de fuga diminuídos
<i>Fluoxetina</i>	20	20 a 60	CYP2D6, 2C9 e vários menores	Inibe CYP2D6, 2C19	Risco de insónia / agitação aumentado Após diminuição não apresenta sintomas de abstinência Leva semanas para atingir níveis sanguíneos constantes devido a um tempo de semi-vida longa
<i>Fluvoxamina</i>	50	100 a 300	CYP1A2, 2D6	Inibe CYP1A2, 2C19	Risco de insónia / agitação diminuído Sintomas fuga diminuídos Interações medicamentosas significativas

Tanto a curto como a longo prazo podem ser observados efeitos secundários, nomeadamente os descritos na Tabela 6, salientando apenas que, consoante a idade, ser do sexo feminino, ter patologias cardíacas, hipocaliemia, hipomagnesia, entre outros, aumenta o risco de prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) ou *torsades de points*. Sintomas gastrointestinais e náuseas transitórias é uma sintomatologia no início do tratamento farmacológico tanto com os ISRS como nos ISRNS. Relembrar que a Sertralina apresenta taxas mais altas de diarreia, comparativamente aos outros ISRS.

Tabela 6 - RAMs dos ISRS. Escala: 0 = nenhuma; 1+ = leve; 2+ = baixo; 3+ = moderado; 4+ = alto; ND = dados inadequados. (retirado de: www.uptodate.com)

Princípio ativo	Efeitos anticolinérgicos	Sonolência	Insônia / agitação	Hipotensão ortostática	Prolongamento do intervalo QTc *	Toxicidade efeitos gastrointestinais	Ganho de peso	Disfunção sexual
<i>Citalopram</i>	0	0	1+	1+	1+	1+	1+	3+
<i>Escitalopram</i>	0	0	1+	1+	1+	1+	1+	3+
<i>Fluoxetina</i>	0	0	2+	1+	1+	1+	1+	3+
<i>Fluvoxamina</i>	0	1+	1+	1+	0 a 1+	1+	1+	3+
<i>Paroxetina</i>	1+	1+	1+	2+	0 a 1+	1+	2+	4+
<i>Sertralina</i>	0	0	2+	1+	0 a 1+	2+ [◇]	1+	3+

Quando a resposta à terapêutica não se revela adequada ou é inexistente a dose deve ser ajustada. Deste modo, é aumentada gradualmente na primeira ou semanas subjacentes até a resposta terapêutica ser alcançada, ou seja, quando observada uma melhoria no quadro clínico do doente ou, até atingir a dose máxima recomendada ou a dose máxima tolerada (Bandelow *et al.*, 2012)

Não se denomina uma falta de resposta a esta classe caso a dose máxima tolerada seja atingida e o *outcome* terapêutico não tenha sido obtido durante quatro a seis semanas. Uma diminuição da dose e a associação de um outro ISRS poderá traduzir-se numa melhor opção.

Fármacos como a Buspirona e a Pregabalina podem ser administrados como terapia adjuvante para o tratamento da PAG, quando se verifica uma resposta parcial a ISRS na dose máxima tolerada. Podem ser administrados, tanto a Buspirona como a Pregabalina, em monoterapia quando os ISRS são mal tolerados ou ineficazes, e somente, se o doente não tiver um quadro clínico depressivo.

A Pregabalina é um modelador dos canais de cálcio, liga-se à sub-unidade $\alpha 2$ - σ dos canais de cálcio voltáicos dependentes contidos no SNC. Esta ligação promove um aumento da concentração de cálcio nos terminais nervosos, que originam uma libertação de neurotransmissores. A eficácia é máxima nos primeiros dias de tratamento com um antidepressivo, podendo apresentar tonturas e sonolência como efeitos secundários. (Bandelow *et al.*, 2012)

A escolha entre os fármacos prende-se com a resposta que cada paciente está a obter ao tratamento inicial. Quando existe uma resposta diminuída ou parcial dos ISRS na dose máxima tolerada, o fármaco de eleição é a Buspirona, enquanto que a escolha de Pregabalina serve como um substituto de benzodiazepinas. (Carter & Pande, 2003; Kasper *et al.*, 2009)

Em reação ao ISRS não foi demonstrada dentro da classe uma preferência na utilização de um ISRS face a outro da mesma classe. (Kapczinski, Lima, Souza & Schmitt, 2003)

De qualquer forma, a Paroxetina, Sertralina, Escitalopram e Citalopram (15-17) mostraram ser mais eficazes em alguns ensaios clínicos randomizados. Outros ensaios clínicos, sugerem que a Fluoxetina e a Fluvoxamina também são eficazes para o tratamento desta patologia. (Rickels *et al.*, 2003; Stocchi *et al.*, 2003; Brawman-Mintzer *et al.*, 2006; Mitte, 2005; Weissman, Verdelli & Gamerooff, 2006; Norton & Price, 2007; Hofmann & Smits 2008; Mahe & Balogh, 2000)

A longo prazo, os ISRS demostram uma grande eficácia, até pelo menos, seis meses de tratamento da PAG. (Davidson *et al.*, 2004)

A Duloxetina e a Venlafaxina destacam-se pela sua eficácia no tratamento da PAG, comparativamente com os restantes ISRSN (dosagens e RAMs descritas nas Tabelas 7 e 8), verificando-se, efetivamente, uma eficácia até um período de seis meses. (Davidson, Bose, Korotzer & Zheng, 2004; Carter & McCormack 2009; Lydiard, 2000; Baldwin & Polkinghorn, 2005; Stahl, Ahmed & Haudiquet, 2007)

Tabela 7 - Antidepressivos ISRSN utilizados no tratamento da PAG. (retirado de: www.uptodate.com)

Principio ativo	Dose oral diária inicial (mg)	Intervalo da dose oral diária (mg)	Metabolismo primário	Efeito no metabolismo de outros medicamentos	Características selecionadas relevantes
<i>Duloxetina</i>	30	60 a 120	CYP1A2, 2D6	Inibe CYP2D6	<p>Maior risco de insônia / agitação</p> <p>Útil para o tratamento de condições dolorosas comórbidas</p> <p>Continua a existir sintomas de fuga</p>

<i>Venlafaxina</i> (liberação prolongada)	75	75 a 225	CYP2D6, 3A4	Nenhum	<p>Maior risco de insônia / agitação</p> <p>Aumento da pressão arterial (principalmente diastólica) e frequência cardíaca com doses crescentes</p> <p>Útil para o tratamento de condições dolorosas</p> <p>Poucas interações medicamentosas</p> <p>Continua a existir sintomas de fuga</p>
--	----	----------	-------------	--------	--

Tabela 8 - RAMs dos ISRSN utilizados no tratamento da PAG. Escala: 0 = nenhuma; 1+ = leve; 2+ = baixo; 3+ = moderado; 4+ = alto; ND = dados inadequados. (retirado de: www.uptodate.com)

Princípio ativo	Efeitos anticolinérgicos	Sonolência	Insônia / agitação	Hipotensão ortostática	Prolongamento do intervalo QTc	Toxicidade efeitos gastrointestinais	Ganho de peso	Disfunção sexual
<i>Duloxetine</i>	0	0	1+	0	0	2+	0-1+	1+
<i>Venlafaxina</i> ^y	0	1+	1+	0	1+	2+	0-1+	3+

A Venlafaxina, como o descrito na tabela anterior, provoca um aumento significativo na pressão arterial. A fim de monitorizar esta RAM, a dosagem inicial é a mínima eficaz, verificando, caso aconteça, oscilações na pressão arterial nos dias adjacentes. Será necessário acrescentar medicamentos anti-hipertensivos, caso haja um aumento relevante da tensão arterial. (Cunningham, 1997).

O tratamento farmacológico para a PAG compreende uma duração de doze meses. Após o fim do tratamento, caso haja uma recaída, a medicação administrada seguidamente corresponde à tomada durante o episódio de PAG. O tratamento de manutenção da PAG, aquando do aparecimento de dois episódios de PAG num curto espaço de tempo, corresponde a uma diminuição da dose do fármaco que estava a tomar durante a fase aguda, adicionando por fim, uma nova molécula de outra classe terapêutica. (Gelenberg et al., 2000)

7.5. Outras linhas terapêuticas

As Benzodiazepinas são uma boa opção terapêutica no tratamento da PAG. Podem ser administradas em monoterapia ou como terapêutica adjunta no tratamento de segunda linha da PAG. São uma classe de fármacos bastante eficazes nos estados agudos de PAG, diminuindo em horas ou minutos, tanto os sintomas somáticos como os emocionais. (Davidson, 2001; Offidani, Guidi, Tomba & Fava; 2013)

Uma vez que os IRSR e os ISRSN têm um início de ação tardio (semanas), a adição de benzodiazepinas diminui rapidamente a sintomatologia da PAG nas semanas iniciais e melhora os sintomas provocados pelos antidepressivos (p.e. agitação). Há medida que as semanas passam, a dose de benzodiazepinas diminui, até que possam ser retiradas totalmente. (Davidson, 2001)

Devido à grande probabilidade de desenvolvimento de dependência e tolerância, esta classe é escolhida consoante cada paciente e o seu quadro clínico. (Mahe & Balogh, 2000; Offidani, Guidi, Tomba & Fava, 2013)

Na falta de eficácia dos antidepressivos e caso o paciente não apresente uma história clínica de abuso de substâncias, as benzodiazepinas podem ser usadas cronicamente numa dose baixa. (Pollack, 2009)

Outros antidepressivos, como a Mirtazapina podem ser administrados em monoterapia ou em terapêutica adjunta no tratamento da de ansiedade refratária com insónia,) ou como a Imipramina (ADT) que provoca cardiotoxicidade. (Huh *et al.*, 2011; Keller, 2002)

As RAMs associadas ao uso de antipsicóticos atípicos, nomeadamente sintomas extrapiramidais, aumento de peso, discinesia tardia, sedação e aumento significativo dos níveis de lípidos e glucose, tornam esta classe uma via de último recurso para o tratamento da PAG.

Os antipsicóticos podem ser administrados em monoterapia ou concomitantemente com ISRS o ISRSN na PAG em doentes resistentes ao tratamento tradicional, isto é, quando não existe nenhum outro fármaco que seja mais seguro e eficaz. (Gao, Muzina, Gajwani & Calabrese, 2006)

A hidroxizina pertence à classe dos anti-histamínicos. Apresenta bons resultados no tratamento da PAG, uma vez que apresenta uma maior ação sedativa relativamente à Buspirona e às benzodiazepinas. Apresenta-se, desta forma, como uma boa opção

terapêutica no tratamento das insónias provocadas pela PAG. Para um maior detalha da farmacologia e dos efeitos secundários ver tabela 9 e 10. (Guaiana, Barbui & Cipriani, 2010).

Tabela 9 - Tabela resumo de outros medicamentos utilizados no tratamento da PAG. (retirado de: www.uptodate.com)

Principio ativo	Dose oral diária inicial (mg)	Intervalo da dose oral diária (mg)	Metabolismo primário	Efeito no metabolismo de outros medicamentos	Características selecionadas relevantes
Buspirona	10 mg em doses divididas	10 a 60 mg em doses divididas	CYP3A4	Nenhum	Um ansiolítico não benzodiazepínico Escolha para uma resposta parcial ao antidepressivo Início lento e modesto. Falta tolerância, dependência. Ineficaz para depressão major.
Pregabalina	50 mg em doses divididas	50 a 300 mg em doses divididas	Depende da função renal para depuração	Nenhum	Um modulador de canal de cálcio análogo de GABA anti-epilético Início de ação em poucos dias do início do tratamento Sedação e tonturas Provoca tolerância, dependência. Muitos doentes necessitam de > 150 mg / dia, até 300 mg / dia
Mirtazapina	15	15 a 60	CYP1A2, 2D6, 3A4	Nenhum	Um antidepressivo atípico Alternativa para ansiedade com insónia Sedação; aumenta o apetite
Quetiapina	25 a 50	50 a 300	CYP3A4	Nenhum	Um antipsicótico de segunda geração (SGA) Opção potencial para resposta parcial ao antidepressivo ou alternativa como monoterapia Sedação, efeitos extrapiramidais, aumento de peso e efeitos colaterais metabólicos Discinesia raramente tardia
Hidroxizina	50 mg à hora de dormir	De 25 a 50 mg, três a	Nenhum	Nenhum	Um anti-histamínico sedativo com propriedades ansiolíticas

		quatro vezes por dia conforme necessário			Opção para tratamento da insónia na PAG. Efeitos colaterais anticolinérgicos com doses crescentes
Imipramina	75 mg em doses divididas	75 a 200 mg em doses divididas	CYP2C19, 2D6	Inibe CYP2D6	Um antidepressivo tricíclico Efeitos colaterais anticolinérgicos Cardiotóxica em <i>overdose</i> Pode ser mal tolerada em relação aos antidepressivos SSRI e SNRI

Tabela 10 - RAMs de outros ADTs utilizados no tratamento da PAG. (retirado de: www.uptodate.com)

Principio ativo	Efeitos anticoli nérgico s	Sonol ência	Insônia / agitação	Hipote nsão ortostát ica	Prolongam ento do intervalo QTc *	Toxicidade efeitos gastrointesti nal	Ganh o de peso	Disfun ção sexual
Imipramina	3+	3+	1+	4+	3+	1+	4+	3+
Mirtazapina	1+	4+	0	0	1+	0	4+	1+

8. Tratamento futuro

Na ansiedade patológica há uma disfunção na interpretação, uma vez que estímulos ameaçadores ou não, provocam uma apreensão excessiva. Esta falha na interpretação de um estímulo, resulta no caso da PAG, de um *outcome* derivado de uma interrupção de mecanismos homeostáticos que normalmente mantêm o equilíbrio entre os circuitos que sustentam comportamentos defensivos, ou por oposição, ameaçadores.

O desenvolvimento de novas moléculas deve ter uma abordagem, por base, ao nível de todo o circuito, uma vez que, uma pequena interrupção num sistema altamente conectado traduz mudanças em todo o sistema.

A reprogramação do circuito neuronal mostra um futuro promissor na terapia da ansiedade, uma vez que, a sintomatologia da ansiedade pode ser diminuída através do direcionamento dos próprios mecanismos de plasticidade cerebral. (Tye, 2014)

Técnicas como a estimulação magnética transcraniana ou o ultra-som focalizado direcionam a plasticidade (*Target plasticity*) que atingem certos *loops* recíprocos descritos anteriormente, melhorando os sintomas relacionados com a ansiedade. Por outras palavras, *inputs* provenientes do córtex infralímbico para o BLA, melhoram os sinais de “segurança” e a deposição de *inputs* de BLA para o CeM reduzindo as expressões de medo aprendidas ao longo da vida

Outras das estratégias futuras, é a reprogramação do circuito neuronal. Sabendo que as memórias de medo aprendidas podem ser reativadas ou inativadas através da indução de *long term potentiation* (LTP) e *long-term depression* (LTD) nos microcircuitos na amígdala. (Nabavi *et al.*, 2014)

A terapia cognitivo-comportamental (TCC), do foro psicológico, é uma técnica que tenta alterar as interpretações inadequadas, retidas em momentos específicos, por interpretações mais positivas, e parece resulta numa mudança plástica nos circuitos de interpretação e melhoria significativa para o indivíduo ansioso. (Butler, Chapman, Forman & Beck, 2006)

Ao nível farmacológico, a procura de novas moléculas e/ou com menos efeitos secundários tem sido a nova linha de investigação para as PA. Inicialmente desenvolveram-se moléculas com alvos específicos para os recetores 5-HT1A e GABA-

A, mas devido aos efeitos secundários provocados por estas novas moléculas, foram deixadas de lado. (Möhler, 2012)

Porém, novas moléculas estão a ser estudadas como alvos terapêuticos, nomeadamente, agentes modeladores como neuropépticos, mas também, novas abordagens de tratamento. Contudo é necessário um maior investimento em mais classes e fármacos específicos para as PA, como pode ser analisado na Figura 9. (Holmes, Heilig, Rupniak, Steckler & Griebel, 2003)

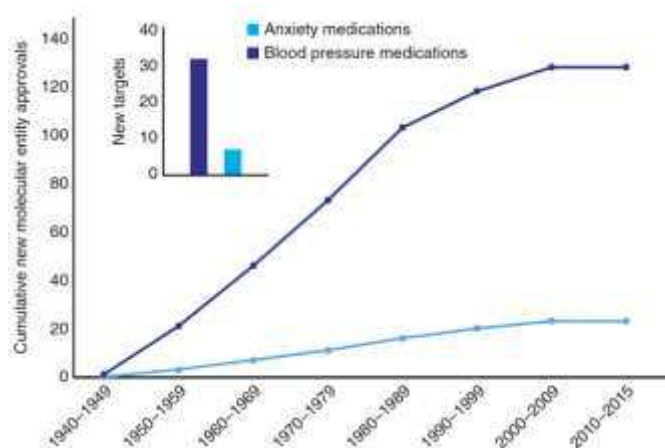


Figura 9 -Taxa de medicamentos para a ansiedade aprovados pela FDA comparativamente a medicamentos cardiovasculares aprovados (Retirada de Calhoon & Tye, 2015)

Os neuropéptidos estão envolvidos em múltiplos processos, tais como, na dor, na ansiedade e na regulação de *stress*. Bioquimicamente, são neurotransmissores constituídos de aminoácidos e neuromoduladores. Apesar de sugerirem um bom perfil farmacoterapêutico, especificamente, efeitos secundários menores, o facto de não atravessarem facilmente a BHE tem dificultado a sua utilização na ansiedade patológica. (Belzung, Yalcin, Griebel, Surget & Leman, 2006; Madaan & Wilson, 2009; Roesler & Schröder, 2011).

Dentro da família de neuropeptídeos da taquicinina, em particular, a substância P actua nos receptores de taquiquinina cerebral (NK1) implicados em respostas de *stress* e ansiedade. Moléculas antagonistas de NKR, apontam uma possível redução da ansiedade, como também, apresentam menos efeitos secundários, mas a sua eficácia e segurança ainda estão por confirmar. (Holmes et al., 2003; Madaan & Wilson, 2009)

Outro neuropeptídeo, o *corticotropin-releasing factor* (CRF) encontrado tanto na amígdala, como em outras estruturas neuronais relacionadas com a ansiedade, tem a sua

ação em receptores CRF1 e CRF2 responsáveis pela produção de comportamentos ansiosos. (Heinrichs, De Souza, Schulteis, Lapsansky e Grigoriadis, 2002).

Por sua vez, o fator CRF regula a actividade no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que medeia aspectos comportamentais e inatos de resposta ao *stress*, sendo que autores sugerem que a hipersecreção do CRF é fundamental para o desenvolvimento de PA. Apesar do desenvolvimento de vários antagonistas CRF, ainda não existem dados concretos quanto à sua eficácia e segurança. (Arborelius, Owens, Plotsky & Nemeroff, 1999; Gutman *et al.*, 2000).

O neuropeptídeo Y (NPY) e vasopressina (VAP) são importantes no sistema de alarme endógeno que modula a capacidade da resposta comportamental ao *stress* crónico, pelo que antagonistas dos receptores NPY e AVP reduzem a ansiedade, actuando de forma dose-dependente. Clinicamente, não existem dados quanto à sua segurança e eficácia. (Heilig, 2004; Griebel *et al.*, 2002)

Por fim, novas moléculas estão a ser testadas de forma a bloquearem os efeitos provocados pelo glutamato, promovendo desta forma, a neurogénese¹⁸ compensatória. O glutamato, sendo um neurotransmissor excitatório é muito importante na plasticidade neuronal. A inibição da sua actividade, através da estimulação de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), consegue reduzir os níveis de ansiedade e *stress*, possivelmente, restaurando a neurogénese. (Snyder *et al.*, 2011; Mathew, Keegan & Smith, 2005).

Por exemplo, receptores antagonistas de NMDA, como o Riluzol e a Cetamina, apresentam um bom perfil farmacoterapêutico, uma vez que, são seguros, mas aumentam a ansiedade. (Coric *et al.*, 2005; Mathew *et al.*, 2011; Pittenger *et al.*, 2008; Rodriguez, Kegeles, Flood & Simpson, 2011).

Contudo, novas moléculas estão a ser estudadas, que actuam em sistemas endocanabinoides (nomeadamente o uso de fitocanabinoides como a planta *Cannabis sativa*) cujos mecanismos neuronais e acções terapêuticas continuam a ser amplamente estudados. (Murrough, Yaqubi, Sayed & Charney, 2015; Lutz, Marsicano, Maldonado & Hillard, 2015)

¹⁸ Crescimento e desenvolvimento de tecido nervoso.

9. Conclusão

O grande avanço nas técnicas e abordagens dos circuitos neuronais têm contribuído para um melhor conhecimento de microcircuitos, nomeadamente, dos circuitos neuronais implicados na interpretação e tradução de estados de medo e de ansiedade. Além de que, estes estados geram comportamentos defensivos ou de medo e/ou ansiedade.

Porém, ainda falta conhecer em detalhe os tipos de células e a sua bioquímica, as estruturas participantes e complementares destes microcircuitos, de modo a obter uma panorâmica detalhada de todo o percurso e mecanismos neuronais do medo e da ansiedade.

Sendo também de realçar a importância de uma análise da interação dos vários circuitos neuronais altamente organizados e dos mecanismos celulares e moleculares dentro destas redes. Estas descobertas têm contribuído, de forma eficiente, no tratamento das perturbações da ansiedade, nomeadamente, da perturbação da ansiedade generalizada que apresenta a maior fatia de número de doentes dentro das perturbações da ansiedade.

Os medicamentos utilizados para o tratamento da perturbação da ansiedade generalizada são os antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e os Inibidores Não Seletivos da Recaptação da Serotonina, as benzodiazepinas e muitos outros fármacos eficazes, que embora, atenuem a sintomatologia da perturbação da ansiedade generalizada, são inespecíficos.

Apesar da crescente compreensão da fisiopatologia da ansiedade, as classes de fármacos utilizados continuam a ser as mesmas ao longo dos últimos anos, apresentando efeitos secundários significativos que prejudicam a *compliance* e o sucesso do tratamento farmacológico, uma vez que não curam esta patologia nem garantem a sua não remissão.

Por último, dado o fracasso repetido no desenvolvimento de novos fármacos e o capital investido não recuperado, o interesse pela criação de novas moléculas tem diminuindo. Sendo vital o aumento do conhecimento (p.e. mecanismos e estruturais neuronais) da fisiopatologia específica da perturbação da ansiedade generalizada, de modo a construir fármacos com alvos direccionados mais específicos e que traduzam poucos efeitos secundários, realçando que fármacos que promovam a neurogénese, serão novos possíveis e promissores tratamentos no futuro, bem como do capital investido no desenvolvimento destas classes de fármacos.

10. Bibliografia

- Aboujaoude, E., e Koran, L. M. (2009) Fluvoxamine. In: The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology. Washington, EUA: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Allgulander, C. (2010). Morbid Anxiety as a Risk Factor in Patients with Somatic Diseases: A Review of Recent Findings. *The European Neurological Journal*, 2(1), 31–39.
- Allgulander, C., Bandelow, B., Hollander, E., Nutt, D.J., Okasha A, Pollack, M.H., ... Swinson, R.P. (2003). WCA recommendations for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Spectr*, 8, 53.
- Aghajanian, G. (2002) Serotonin. In: Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress: An Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, K.L. Davis, D. Charney, J.T. Coyle e C. Nemeroff (Eds), New York, EUA: Lippincott Williams e Wilkins.
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Arlington, EUA: American Psychiatric Publishing.
- Amit E., Katherine E. P., Fumiko H., Vinod M., e Alan F. S., (2010). Failure of Anterior Cingulate Activation and Connectivity with the Amygdala During Implicit Regulation of Emotional Processing in Generalized Anxiety Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 54(1), 689–696.
- Arborelius, L., Owens, M. J., Plotsky, P. M., e Nemeroff, C. B. (1999). The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *The Journal of Endocrinology*, 160, 1–12.
- Angst, J., Gamma, A., Baldwin, D. S., Ajdacic-Gross, V., e Rössler, W. (2009). The generalized anxiety spectrum: Prevalence, onset, course and outcome. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 259(1), 37–45. doi:10.1007/s00406-008-0832-9

- Asnaani, A., Richey, J. A., Dimaite, R., Hinton, D. E., e Hofmann, S. G. (2010). A Cross-Ethnic Comparison of Lifetime Prevalence Rates of Anxiety Disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 198(8), 551–555. doi:10.1097/NMD.0b013e3181ea169f
- Asnis, G. M., e Henderson, M. A. (2015). Levomilnacipran for the treatment of major depressive disorder: A review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 125–135. doi:0.2147/NDT.S54710
- Auclair, A. L., Martel, J. C., Assié, M. B., Bardin, L., Heusler, P., Cussac, D., ... Depoortère, R. (2013). Levomilnacipran (F2695), a norepinephrine-preferring SNRI: Profile in vitro and in models of depression and anxiety. *Neuropharmacology*, 70, 338–347. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.02.024
- Baldwin, D. S., e Polkinghorn, C. (2005). Evidence-based pharmacotherapy of Generalized Anxiety Disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 8(2), 293–302.
- Bandelow, B., Sher, L., Bunevicius, R., Hollander, E., Kasper, S., Zohar, J., e Möller, H. J. (2012). Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive–compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 16(2), 77–84. doi: 0.3109/13651501.2012.667114
- Barlow, D. H. (1988). *Anxiety and Its Disorders: The Nature and Treatment of Anxiety and Panic*. New York, EUA: Guilford Press.
- Barlow, D. (2000). The causes of sexual dysfunction: The role of anxiety and cognitive interference. *American Psychologist*, 55(11), 1247–1263.
- Beck, A. T, Emery, G., e Greenberg, R. L. (1985) *Anxiety Disorders and Phobias: A Cognitive Perspective*. New York, EUA: Basic Books.
- Beesdo, K., Hoyer, J., Jacobi, F., Low, N. C. P., Höfler, M., e Wittchen, H. U. (2009). Association between generalized anxiety levels and pain in a community sample: Evidence for diagnostic specificity. *Journal of Anxiety Disorders*, 23(5), 684–693. doi: 10.1016/j.janxdis.2009.02.007

- Belzung, C., Yalcin, I., Griebel, G., Surget, A., e Leman, S. (2006). Neuropeptides in psychiatric diseases: an overview with a particular focus on depression and anxiety disorders. *CNS and Neurological Disorders Drug Targets*, 5, 135–145.
- Boehme, S., Ritter, V., Tefikow, S., Stangier, U., Strauss, B., Miltner, W. H. R., e Straube, T. (2013). Brain activation during anticipatory anxiety in social anxiety disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(9), 1413–1418. doi:10.1093/scan/nst129
- Borkovec, T.D., Alcaine, O., e Behar, E. (2004). Avoidance theory of worry and generalized anxiety disorder. In: Generalized Anxiety Disorder: Advances in Research and Practice, R.G. Heimberg, C.L. Turk e D.S. Mennin (Eds). New York, EUA: Guilford Press.
- Brawman-Mintzer, O., Knapp, R. G., Rynn, M., Carter, R. E., e Rickels, K. (2006) Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 874.
- Burns, P. B., Rohrich, R. J., e Chung, K. C. (2011). The Levels of Evidence and Their Role in Evidence-Based Medicine. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 128(1), 305–310. doi: 10.1097/PRS.0b013e318219c171
- Butler, A. C., Chapman, J. E., Forman, E. M., e Beck, A. T. (2006). The empirical status of cognitive-behavioral therapy: A review of meta-analyses. *Clinical Psychology Review*, 26(1), 17–31. doi: 10.1016/j.cpr.2005.07.003
- Butnorienė, J., Bunevicius, A., Saudargiene, A., Nemeroff, C. B., Norkus, A., Cicieniene, V., e Bunevicius, R. (2015). Metabolic syndrome, major depression, generalized anxiety disorder, and ten-year all-cause and cardiovascular mortality in middle aged and elderly patients. *International Journal of Cardiology*, 190, 360–366. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.122
- Calhoon, G. G., e Tye, K. M. (2015). Resolving the neural circuits of anxiety. *Nature Neuroscience*, 18(10), 1394–1404. doi: 10.1038/nn.4101
- Carter, C. M., e Pande, A. C. (2003). Dose, Multicenter Study of Pregabalin in Patients With Generalized Anxiety Disorder, *Journal of Clinical Psychopharmacology* 23(3), 240–249.

- Carter, N. J., e McCormack, P. L. (2009). Duloxetine: A review, of its use in the treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Drugs*, 23(6), 523–541. doi: 10.2165/00023210-200923060-00006
- Carvalho, M.C., Albrechet-Souza, L., Masson, S. e Brandão, M.L. (2005) Changes in the biogenic amine content of the prefrontal cortex, amygdala, dorsal hippocampus, and nucleus accumbens of rats submitted to single and repeated sessions of the elevated plus-maze test. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 38, 1857–1866
- Chen, L., Greenberg, W. M., Gommoll, C., O'Connor, J., Zukin, S. R., Periclou, A., e Ghahramani, P. (2015). Levomilnacipran Pharmacokinetics in Healthy Volunteers Versus Patients with Major Depressive Disorder and Implications for Norepinephrine and Serotonin Reuptake Inhibition. *Clinical Therapeutics*, 37(9), 2059–2070. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.07.005
- Collier, D.A., Stöber, G., Li, T., Heils, A., Catalano, M., Di Bella, D., ... Lesch, K.P., (1996). A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Molecular Psychiatry*, 1, 453–460.
- Corbetta, M., e Shulman, G. L. (2002). Control of Goal-Directed and Stimulus-Driven Attention in the Brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 215–229. doi: 10.1038/nrn755
- Coric, V., Taskiran, S., Pittenger, C., Wasyluk, S., Mathalon, D. H., Valentine, G., ... Krystal, J.H. (2005). Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive–compulsive disorder: an open-label trial. *Biological Psychiatry*, 58, 424–428. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.04.043
- Courtin, J., Bienvenu, T. C. M., Einarsson, E. Ö, e Herry, C. (2013). Medial prefrontal cortex neuronal circuits in fear behavior. *Neuroscience*, 240(3), 219–242. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.03.001
- Crestani, F., Löw, K., Keist, R., Mandelli, M., Möhler, H., e Rudolph, U. (2001). Moleculares targets for the myorelaxant action of diazepam. *Molecular Pharmacology*, 59(3), 442–445.

- Crocq, M. A. (2015). A history of anxiety: From Hippocrates to DSM. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(3), 319–325.
- Cunningham, L. A. (1997). Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. Venlafaxine XR 208 Study Group. *Ann Clin Psychiatry*; 9:157.
- Damásio, A, (2013). The feeling of what happens. Lisboa, Portugal: Circulo de Leitores.
- Damsa, C., Kosel, M., e Moussally, J. (2009). Current status of brain imaging in anxiety disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 22(1), 96–110. doi:10.1097/YCO.0b013e328319bd10
- Davidson, J. R. (2001). Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(11), 46.
- Davidson, J. R. T., Bose, A., Korotzer, A., e Zheng, H. (2004). Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: Double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depression and Anxiety*, 19(4), 234–240. doi: 10.1002/da.10146
- Davis, M., Walker, D. L., Miles, L., e Grillon, C. (2010). Phasic vs Sustained Fear in Rats and Humans: role of the Extended Amygdala in Fear vs Anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 105–135. doi: 10.1038/npp.2009.109
- Direção-Geral da Saúde. (2012). Normas Clínicas: Graus de Recomendação e Níveis de Evidência, 1. Retirado de: www.dgs.pt/profissional/normas-e-orientacoes.aspx
- Direção Geral de Saúde. (2017). Depressão e outras Perturbações Mentais Comuns, 1–104.
- Domjan, M. (2005). Pavlovian Conditioning: A Functional Perspective. *Annual Review of Psychology*, 56(1), 179–206. doi: 10.1146/annurev.psych.55.090902.141409
- Dugas, M. J., Marchand, A., e Ladouceur, R. (2005). Further validation of a cognitive-behavioral model of generalized anxiety disorder: Diagnostic and symptom specificity. *Journal of Anxiety Disorders*, 19(3), 329–343. doi: 10.1016/j.janxdis.2004.02.002
- Edelman, G. M. (1989) The remembered present: A biological theory of consciousness. MIT Press.

- Edelman E. J., e Fiellin D. A. (2016). In the Clinic. Alcohol use. *Annals of Internal Medicine*. doi: 7326/AITC201601050
- Etkin, A., e Schatzberg, A. F. (2011). Common abnormalities and disorder-specific compensation during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety and major depressive disorders. *American Journal of Psychiatry*, 168(9), 968–978. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10091290
- Etkin A, Prater KE, Hoeft F, Menon V, e Schatzberg AF. (2010). Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry*, 167(5) 545–554.
- Ferry, A. T., Öngür, D., An, X., e Price, J. L. (2000). Prefrontal cortical projections to the striatum in macaque monkeys: Evidence for an organization related to prefrontal networks. *Journal of Comparative Neurology*, 425(3), 447–470.
- Fredrikson, M., e Faria, V. (2013). Neuroimaging in anxiety disorders. *Anxiety Disorders*, 29, 47–66. doi: 10.1159/000351938
- Gao, K., Muzina, D., Gajwani, P., e Calabrese, J. R. (2006) Efficacy of typical and atypical antipsychotics for primary and comorbid anxiety symptoms or disorders: a review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 1327.
- Gelenberg, A. J., Lydiard, R. B., Rudolph, R. L., Aguiar, L., Haskins, J. T., e Salinas, E. (2000). Efficacy of Venlafaxine Extended-Release Capsules in Nondepressed Outpatients With Generalized Anxiety Disorder. *Jama*, 283(23), 3082. doi: 10.1001/jama.283.23.3082
- Goodwin, H., Yiend, J., e Hirsch, C. R. (2017). Generalized Anxiety Disorder, worry and attention to threat: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 54, 107–122. doi: 10.1016/j.cpr.2017.03.006
- Greenberg, T., Carlson, J. M., Cha, J., Hajcak, G., e Mujica-Parodi, L. R. (2013). Ventromedial prefrontal cortex reactivity is altered in generalized anxiety disorder during fear generalization. *Depression and Anxiety*, 30(3), 242–250. doi: 10.1002/da.22016

- Griebel, G., Simiand, J., Serradeil-Le, G.C., C., Wagnon, J., Pascal, M., Scatton, B., ... Soubrie, P. (2002). Anxiolytic-, antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR, 149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 6370–6375. doi: 10.1073/pnas.092012099
- Gross, C., e Hen, R. (2004). The developmental origins of anxiety. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(7), 545–552.
- Guaiana, G., Barbui, C., e Cipriani, A. (2010). Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12). doi: 10.1002/14651858.CD006815.pub2
- Heilig, M. (2004). The NPY system in stress, anxiety and depression. *Neuropeptides*, 38, 213–224. doi: 10.1016/j.npep.2004.05.002
- Heinrichs, S. C., De Souza, E. B., Schulteis, G., Lapsansky, J. L., e Grigoriadis, D. E. (2002). Brain penetrance, receptor occupancy and antisstress in vivo efficacy of a small molecule corticotropin releasing factor type I receptor selective antagonist. *Neuropsychopharmacology*, 27, 194–202. doi: 10.1016/S0893-133X(02)00299-3
- Herry, C., Ferraguti, F., Singewald, N., Letzkus, J. J., Ehrlich, I., e Lüthi, A. (2010). Neuronal circuits of fear extinction. *European Journal of Neuroscience*, 31(4), 599–612. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07101.x
- Hettema, J. M., Kettenmann, B., Ahluwalia, V., McCarthy, C., Kates, W. R., Schmitt, J. E., ... Fatouros, P. (2012). Pilot multimodal twin imaging study of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*, 29(3), 202–209. doi: 10.1002/da.20901
- Hirsch, C. R., Meeten, F., Krahé, C., e Reeder, C. (2016). Resolving ambiguity in emotional disorders: The nature and role of interpretation biases. *Annual Review of Clinical Psychology*, 12(1), 281–305. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-021815-093436
- Hoehn-Saric, R., Hazlett, R. L., e McLeod, D. R. (1993). Generalized anxiety disorder with early and late onset of anxiety symptoms. *Comprehensive Psychiatry*, 34, 291.

- Hofmann, S. G., e Smits, J. A. J. (2008). Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(4), 621–32. doi: 10.4088/JCP.v69n0415
- Holmes, A., Heilig, M., Rupniak, N. M. J., Steckler, T., e Griebel, G. (2003). Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. *Trends in Pharmacological Sciences*, 24, 580–588.
- Hölzel, B. K., Hoge, E. A., Greve, D. N., Gard, T., Creswell, J. D., Brown, K. W., ... Lazar, S. W. (2013). Neural mechanisms of symptom improvements in generalized anxiety disorder following mindfulness training. *NeuroImage: Clinical*, 2(1), 448–458. doi: 10.1016/j.nicl.2013.03.011
- Houk, J.C., Adams, J.L. e Barto, A.G. (1995). MIT Press: in Models of Information Processing in the Basal Ganglia.
- Janak, P. H., e Tye, K. M., (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, 517(7534), 284–292. doi: 10.1038/nature14188.
- Joel, D., Niv, Y., e Ruppín, E. (2002). Actor-critic models of the basal ganglia: new anatomical and computational perspectives. *Neural Networks*, 15(4–6), 535–547. doi: 10.1016/S0893-6080(02)00047-3
- Jonassen, R., e Landrø, N. I. (2014). Serotonin transporter polymorphisms (5-HTTLPR) in emotion processing. Implications from current neurobiology. *Progress in Neurobiology*, 117, 41–53. doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.02.003
- Kanwisher, N., McDermott, J., e Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(11), 4302–11. doi: 10.1098/Rstb.2006.1934
- Kapczinski, F., Lima, M. S., Souza, J. S., e Schmitt, R. (2003). Antidepressants for generalized anxiety disorder. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD003592. doi: 10.1002/14651858.CD003592
- Kasper, S., Herman, B., Nivoli, G., Van Ameringen, M., Petralia, A., Mandel, F. S., ... Bandelow, B. (2009). Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized

- anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *International Clinical Psychopharmacology*, 24(2), 87–96.
- Kaufmann, W. A., Humpel, C., Alheid, G. F., e Marksteiner, J. (2003). Compartmentation of alpha 1 and alpha 2 GABAA receptor subunits within rat extended amygdala: Implications for benzodiazepine action. *Brain Research*, 964(1), 91–99. doi: 10.1016/S0006-8993(02)04082-9
- Keller, M. B. (2002) The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63(8), 11.
- Kelly, M. D., Smith, A., Banks, G., Wingrove, P., Whiting, P. W., Attack, J., ... Maubach, K. A. (2002). Role of the histidine residue at position 105 in the human alpha 5 containing GABA(A) receptor on the affinity and efficacy of benzodiazepine site ligands. *British Journal of Pharmacology*, 135, 248–56. doi: 10.1038/sj.bjp.0704459
- Kessler, R. C., Gruber, M., Hettema, J. M., Hwang, I., Sampson, N., e Yonkers, K. A. (2008). Co-morbid major depression and generalized anxiety disorders in the National Comorbidity Survey follow-up. *Psychological Medicine*, 38(3), 365–374. doi: 10.1017/S0033291707002012
- Khan, A. A, Jacobson, K. C., Gardner, C. O., Prescott, C. a, Kendler, K. S., e T, C. a P. (2005). Personality and comorbidity of common psychiatric disorders service Personality and comorbidity of common psychiatric disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 1989(wave 1), 190–196. doi: 10.1192/bjp.186.3.190
- Kober, H., Barrett, L. F., Joseph, J., Bliss-Moreau, E., Lindquist, K. e Wager, T. D. (2008) Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: A meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage* 42, 998–1031.
- Kollack-Walker, S., Watson, S. J., e Akil, H. (1997). Social stress in hamsters: defeat activates specific neurocircuits within the brain. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(22), 8842–8855. doi:10.1016/0031-9384(87)90137-5
- Kumar, V., Bhat, Z. A., e Kumar, D. (2013). Animal models of anxiety: A comprehensive review. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 68(2), 175–183. doi: 10.1016/j.vascn.2013.05.003

- Labbate, L.A., Fava, M., Rosenbaum, F.J, e Arana, G.W (2010) Drugs for the treatment of depression. In: Handbook of Psychiatric Drug Therapy, 4ª edição. Filadelfia, EUA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., e Cuthbert, B. N. (1998). Emotion, motivation, and anxiety: Brain mechanisms and psychophysiology. *Biological Psychiatry*, 44(12), 1248–1263. doi: 10.1016/S0006-3223(98)00275-3
- Lee, S., Kim, S.-J., Kwon, O.-B., Lee, J. H., e Kim, J.-H. (2013). Inhibitory networks of the amygdala for emotional memory. *Frontiers in Neural Circuits*, 7(August), 1–10. doi: 10.3389/fncir.2013.00129
- Le Roux, H., Gatz, M., e Wetherell, J. L. (2005). Age at onset of generalized anxiety disorder in older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 23–30.
- Lesch, K.-P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., ... Murphy, D. L. (1996). Association of Anxiety-Related Traits with a Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region. *Science*, 274(5292), 1527–1531. doi: 10.1126/science.274.5292.1527
- Lindquist, K. A., Wager, T. D., Kober, H., Bliss-Moreau, E., e Barrett, L. F. (2012). The brain basis of emotion: A meta-analytic review. *Behavioral and Brain Sciences*, 35(3), 121–143. doi: 10.1017/S0140525X11000446
- Lutz, B., Marsicano, G., Maldonado, R., e Hillard, C. J. (2015). The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(12), 705–718. doi: 10.1038/nrn4036
- Lydiard, R.B. (2000) An overview of generalized anxiety disorder: disease state--appropriate therapy. *Clinical Therapeutics*, 22 Suppl A, A3.
- Madaan, V., e Wilson, D. R. (2009). Neuropeptides: relevance in treatment of depression and anxiety disorders. *Drug News and Perspectives*, 22, 319–325. doi: 10.1358/dnp.2009.22.6.1395255
- Mahe, V., e Balogh, A. (2000). Long-term pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, 15, 99.

- Marek, R., Strobel, C., Bredy, T. W., e Sah, P. (2013). The amygdala and medial prefrontal cortex: partners in the fear circuit. *The Journal of Physiology*, 591(10), 2381–2391. doi: 10.1113/jphysiol.2012.248575
- Maslowsky, J., Mogg, K., Bradley, B. P., McClure-Tone, E., Ernst, M., Pine, D. S., e Monk, C. S. (2010). A preliminary investigation of neural correlates of treatment in adolescents with generalized anxiety disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 20(2), 105–111. doi: 10.1089/cap.2009.0049
- Mathew, S. J., Keegan, K., e Smith, L. (2005). Glutamate modulators as novel interventions for mood disorders. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 27, 243–248. doi: 10.1590/S1516-44462005000300016
- Mathews, A., Richards, A., e Eysenck, M. (1989). Interpretation of homophones related to threat in anxiety states. *Journal of Abnormal Psychology*, 98(1), 31–34.
- Mental, D. E. (2017). Relatório da Avaliação do Plano Nacional de Saúde Mental 2007-2016 e propostas prioritárias para a extensão a 2020.
- Mitte, K. (2005). Meta-Analysis of Cognitive-Behavioral Treatments for Generalized Anxiety Disorder: A Comparison With Pharmacotherapy. *Psychological Bulletin*, 131(5), 785–795. doi: 10.1037/0033-2909.131.5.785
- Mogenson, G. J., Jones, D. L., e Yim, C. Y. (1980). From motivation to action: Functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology*, 14(2–3), 69–97. doi: 10.1016/0301-0082(80)90018-0
- Möhler, H. (2012). The GABA system in anxiety and depression and its potential for novel therapeutics. *Neuropharmacology*, 62, 42–53. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.040
- Murrough, J. W., Yaqubi, S., Sayed, S., e Charney, D. S. (2015). Emerging drugs for the treatment of anxiety. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 20(3), 393–406. doi:10.1517/14728214.2015.1049996
- Nabavi, S., Fox, R., Proulx, C. D., Lin, J. Y., Tsien, R. Y., e Malinow, R. (2014). Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature*, 511(7509), 348–352. doi:10.1038/nature13294

- Namburi, P., Beyeler, A., Yorozu, S., Calhoon, G. G., Halbert, S. A., Wichmann, R., ... Tye, K. M. (2015). A circuit mechanism for differentiating positive and negative associations. *Nature*, 520(7549), 675–678. doi: 10.1038/nature14366
- Nitschke, J.B., Sarinopoulos, I., Oathes, D.J, Johnstone, T., Whalen, P.J., Davidson, R.J., Kalin, N.H. (2009). Anticipatory activation in the amygdala and anterior cingulate in generalized anxiety disorder and prediction of treatment response. *American Journal of Psychiatry*, 166, 302-310.
- Norris, S., e Blier, P. (2009). Duloxetine and milnacipran. In: The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, A.F. Schatzberg e C.B. Nemeroff (Eds), 4ª edição. Washington, EUA: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Norton, P. J., e Price, E. C. (2007). A Meta-Analytic Review of Adult Cognitive-Behavioral Treatment Outcome Across the Anxiety Disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 195(6), 521–531.
- Offidani, E., Guidi, J., Tomba, E., e Fava, G. A. (2013). Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 82(6), 355–362. doi:10.1159/000353198
- Otte, C. (2011). Cognitive behavioral therapy in anxiety disorders: Current state of the evidence. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13(4), 413–421. doi: 10.1186/1471-244X-14-S1-S1
- Palm, M. E., Elliott, R., McKie, S., Deakin, J. F. W., e Anderson, I. M. (2011). Attenuated responses to emotional expressions in women with generalized anxiety disorder. *Psychological Medicine*, 41(5), 1009–1018.
- Pittenger, C., Coric, V., Banasr, M., Bloch, M., Krystal, J. H., e Sanacora, G. (2008). Riluzole in the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS Drugs*, 22, 761–786.
- Pollack, M. H. (2009). Refractory generalized anxiety disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70 Suppl 2(suppl 2), 32–38. doi: 10.4088/JCP.s.7002.06
- Preskorn, S.H. (1997). Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clinical Pharmacokinetics*, 32 Suppl 1,1.

- Prina, A. M., Ferri, C. P., Guerra, M., Brayne, C., e Prince, M. (2011). Prevalence of anxiety and its correlates among older adults in Latin America, India and China: Cross-cultural study. *British Journal of Psychiatry*, 199(6), 485–491. doi:10.1192/bjp.bp.110.083915
- Rickels, K., Zaninelli, R., McCafferty, J., Bellew, K., Iyengar, M., e Sheehan, D. (2003). Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 160(4), 749–756. doi: 10.1176/appi.ajp.160.4.749
- Rodriguez, C. I., Kegeles, L. S., Flood, P., e Simpson, H. B. (2011). Rapid resolution of obsessions after an infusion of intravenous ketamine in a patient with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72, 567–569. doi:10.4088/JCP.10l06653
- Roesler, R., e Schröder, N. (2011). Cognitive enhancers: focus on modulatory signaling influencing memory consolidation. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 99, 155–163. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2010.12.028>
- Rosenbaum, J. F., Biederman, J., Bolduc-Murphy, E. A., Faraone, S.V., Chaloff, J., Hirshfeld, D.R., Kagan, J. (1993). Behavioral inhibition in childhood: a risk factor for anxiety disorders. *Harvard Review of Psychiatry*, 1,2.
- Taughner, R. J., Lu, Y., Wang, Y., Kreple, C. J., Ghobbeh, A., Fan, R., ... Wemmie, J. A. (2014). The Bed Nucleus of the Stria Terminalis Is Critical for Anxiety-Related Behavior Evoked by CO2 and Acidosis. *Journal of Neuroscience*, 34(31), 10247–10255. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1680-14.2014
- Treatment Guidelines from The Medical Letter. The Medical Letter, Volume 8, (Issue 93), 2010, p. 35.
- Tromp, D.P, Grupe, D.W, Oathes, D.J., McFarlin, D.R., Hernandez, P.J., Kral, T.R., ... Nitschke, J.B. (2002) Reduced structural connectivity of a major frontolimbic pathway in generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 69(9), 925–934.
- Tye, K. M. (2014). Neural circuit reprogramming: A new paradigm for treating neuropsychiatric disease? *Neuron*, 83(6), 1259–1261. doi: 10.1016/j.neuron.2014.08.022

- Sackett, D. L. (1989). Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 95(2 SUPPL.), 2S–4S. doi: 10.1378/chest.95.2
- Safren, S. A., Gershuny, B. S., Marzol, P., Otto, M.W., e Pollack, M.H. (2002). History of childhood abuse in panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 190, 453.
- Sareen, J., Erickson, J., Medved, M. I., Asmundson, G. J. G., Enns, M. W., Stein, M., e Logsetty, S. (2013). Risk factors for post-injury mental health problems. *Depression and Anxiety*, 30(4), 321–327. doi: 10.1002/da.22077
- Schienle, A., Ebner, F., e Schäfer, A. (2011). Localized gray matter volume abnormalities in generalized anxiety disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261(4), 303–307. doi: 10.1007/s00406-010-0147-5
- Schlund, M. W., Verduzco, G., Cataldo, M. F., e Hoehn-Saric, R. (2012). Generalized anxiety modulates frontal and limbic activation in major depression. *Behavioral and Brain Functions*, 8(1), 8. doi: 10.1186/1744-9081-8-8
- Schmitz, A., e Grillon, C. (2012). Assessing fear and anxiety in humans using the threat of predictable and unpredictable aversive events (the NPU-threat test). *Nature Protocols*, 7(3), 527–532. doi: 10.1038/nprot.2012.001
- Shankman, S. A., Gorka, S. M., Nelson, B. D., Fitzgerald, D. A., Phan, L., e O’Daly, O. (2014). Anterior insula responds to temporally unpredictable aversiveness. *NeuroReport*, 25(8), 1. doi: 10.1097/WNR.0000000000000144
- Shin, L. M., e Liberzon, I. (2010). The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 169–191. doi: 10.1038/npp.2009.83
- Shores, M. M., Glubin, T., Cowley, D. S., Dager, S. R., Roy-Byrne, P. P., e Dunner, D. L. (1992). The relationship between anxiety and depression: A clinical comparison of generalized anxiety disorder, dysthymic disorder, panic disorder, and major depressive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 33(4), 237–244. doi: 10.1016/0010-440X(92)90047-T
- Sieghart, W. (1994). Pharmacology of benzodiazepine receptors: An update. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 19(1), 24–29.

- Snyder, J. S., Soumier, A., Brewer, M., Pickel, J., e Cameron, H. A. (2011). Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature*, 476, 458–461. doi: 10.1038/nature10287
- Spina, E., Trifirò, G., e Caraci, F. (2012). Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs*, 26(1), 39–67.
- Sripada, C., Angstadt, M., Liberzon, I., McCabe, K., e Phan, K. L. (2013). Aberrant reward center response to partner reputation during a social exchange game in generalized social phobia. *Depression and Anxiety*, 30(4), 353–361. doi: 10.1002/da.22091
- Stahl, S. M., Ahmed, S., e Haudiquet, V. (2007) Analysis of the rate of improvement of specific psychic and somatic symptoms of general anxiety disorder during long-term treatment with venlafaxine ER. *CNS Spectr*, 12, 703.
- Stahl, S.M. (2008). Essential psychopharmacology, 3ª edição. New York, EUA: Cambridge University Press.
- Stein, D. J., Scott, K. M., Jonge, P. De, e Kessler, R. C. (2015). Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 135, S32–S42. doi: 10.1038/jid.2015.269
- Stein, M. B., Simmons, A. N., Feinstein, J. S., e Paulus, M. P. (2007). Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *American Journal of Psychiatry*, 164(2), 318–327. doi: 10.1176/appi.ajp.164.2.318
- Stocchi, F., Nordera, G., Jokinen, R. H., Lepola, U.M., Hewett, K., Bryson, H., e Iyengar, M.K. (2003) Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 250.
- Strawn, J. R., Bitter, S. M., Weber, W. A., Chu, W. J., Whitsel, R. M., Adler, C., ... Delbello, M. P. (2012). Neurocircuitry of generalized anxiety disorder in adolescents: A pilot functional neuroimaging and functional connectivity study. *Depression and Anxiety*, 29(11), 939–947. doi: 10.1002/da.21961
- Sugrue, L. P., Corrado, G. S., e Newsome, W. T. (2005). Choosing the greater of two goods: neural currencies for valuation and decision making. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(5), 363–375. doi: 10.1038/nrn1666

- Thase, M.E., Sloan, D.M. (2009). Venlafaxine and desvenlafaxine. In: The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, A.F. Schatzberg e C.B. Nemeroff (Eds), 4ª edição, Washington, EUA: American Psychiatric Publishing.
- Thummel, K.E., Shen D.D e Isoherranen N. (2006). Design and optimization of dosage regimens: pharmacokinetic data (appendix II). In: Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, L.L. Brunton, J.S. Lazo, e K.L. Parker (Eds), 11ª edição. New York, EUA:
- Tyrer, P., Seivewright, H., e Johnson, T. (2003) The core elements of neurosis: mixed anxiety-depression (cothymia) and personality disorder. *Journal of Personality Disorders* 17, 129.
- Tyrer, P., Seivewright, H., e Johnson, T. (2004). The Nottingham Study of Neurotic Disorder: predictors of 12-year outcome of dysthymic, panic and generalized anxiety disorder. *Psychological Medicine*, 34, 1385.
- Tully, P. J., Cosh, S. M., e Baune, B. T. (2013). A review of the affects of worry and generalized anxiety disorder upon cardiovascular health and coronary heart disease. *Psychology, Health and medicine*, 18(6), 627–644. doi:10.1080/13548506.2012.749355
- Wells, A., e King, P. (2006). Metacognitive therapy for generalized anxiety disorder: An open trial. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 37(3), 206–212. doi: 10.1016/j.jbtep.2005.07.002
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., e Steinhausen, H. C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(9), 655–679. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.018
- Wittchen, H. U., e Jacobi, F. (2005). Size and burden of mental disorders in Europe - A critical review and appraisal of 27 studies. *European Neuropsychopharmacology*, 15(4), 357–376. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.012
- Wittchen, H. U., Zhao, S., Kessler, R. C., e Eaton, W. W. (1994). DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 51, e 355.

- Weissman, M.M., Verdeli, H., Gameroff, M. J., Bledsoe, S.E., Betts, K., Mufson, L., ... Wickramaratne, P. (2006). National survey of psychotherapy training in psychiatry, psychology, and social work. *Archives of General Psychiatry*, 63, 925.
- Wu, J. C., Buchsbaum, M. S., Hershey, T. G., Hazlett, E., Sicotte, N., Johnson, J.C. (1991). PET in generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*; 29, e 1181.
- Zahajszky, J., e Rosenbaum (2009). Fluoxetine in: American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, 4ª edição, p.289. Washington, EUA: American Psychiatric Publishing.
- Zhang, X., Norton, J., Carrière, I., Ritchie, K., Chaudieu, I., e Ancelin, M.-L. (2015). Risk factors for late-onset generalized anxiety disorder: results from a 12-year prospective cohort (The ESPRIT study). *Translational Psychiatry*, 5(3), e 536. doi: 10.1038/tp.2015.31